

# Aromás vegyületek regioszelektív funkcionálizálása nemszimmetrikus jodóniumsók felhasználásával

doktori értekezés

**Tóth Balázs László**

*okleveles vegyész*



Eötvös Loránd Tudományegyetem, Hevesy György Kémia Doktori Iskola,  
Szintetikus kémia, szerves és biomolekuláris kémia doktori program

**Témavezető: Dr. Novák Zoltán**

*egyetemi docens*

Programvezető: Dr. Perczel András

*egyetemi tanár*

A doktori iskola vezetője: Dr. Császár Attila

*egyetemi tanár*

Budapest, 2019.



# Tartalomjegyzék

1. Köszönetnyilvánítás .....	V
2. Rövidítések jegyzéke .....	VII
3. Bevezetés.....	1
4. Irodalmi áttekintés.....	2
4.1. A C-H aktiválási reakciók kezdete és fejlődése.....	2
4.2. A palládiumkatalizált reakciók csoportosítása és a C-H aktiválás.....	4
4.2.1. Catellani-reakció .....	6
4.2.2. Közvetlen C-H aktiválás .....	9
4.2.3. Fujiwara–Moritani-reakció.....	18
4.2.4. Oxidatív kapcsolás C-H aktiváláson keresztül .....	20
4.3. Irányított C-H aktiválás.....	23
4.3.1. Palládiumkatalizált regioszelektív C-H aktiválás.....	27
4.3.2. Aromás vegyületek regioszelektív arilezése irányított C-H aktiválás útján.....	28
4.3.3. Aromás vegyületek regioszelektív alkenilezése irányított C-H aktiválás útján .....	32
4.3.4. Aromás vegyületek regioszelektív alkilezése irányított C-H aktiválás útján.....	37
4.4. Hipervalens jódvegyületek tulajdonságai és csoportosításuk .....	41
4.4.1. Nemszimmetrikus diariljodóniumsók előállítása és felhasználásuk .....	45
4.4.2. Viniljodóniumsók szintézise és reaktivitása.....	48
4.4.3. Alkil- és fluoralkiljód(III)-vegyületek szintézise és reaktivitása .....	51
4.5. A 2,2,2-trifluoretil-csoport kialakítása .....	54
5. Saját eredmények .....	58
5.1. Nemszimmetrikus hipervalens jódvegyületek szintézise.....	58
5.1.1. Aril-(2,2,2-trifluoretil)jodóniumsók szintézise .....	58
5.1.2. Aril-(1 <i>H</i> ,1 <i>H</i> -fluoralkil)jodónium-triflát sók szintézise .....	61
5.1.3. Aril-(fluoralkenil)jodónium-triflát sók előállítása.....	67
5.2. Anilidek 2,2,2-trifluoretilezési reakciójának vizsgálata.....	71
5.2.1. Az oldószer hatása.....	72
5.2.2. A hőmérséklet hatása.....	74
5.2.3. Az átmenetifém-katalizátorok minőségének hatása .....	75
5.2.4. A palládium(II)-acetát katalizátor mennyiségének hatása .....	76
5.2.5. A hozzáadott oxidálószer hatása.....	77
5.2.6. A hozzáadott savak hatása.....	78
5.2.7. A trifluorecetsav mennyiségének hatása .....	80
5.2.8. Az aril-(2,2,2-trifluoretil)jodóniumsók minőségének hatása .....	81
5.2.9. A mezitil-(2,2,2-trifluoretil)jodónium-triflát mennyiségének hatása.....	82
5.2.10. A trifluoretilezési reakció vizsgálata <i>in situ</i> IR spektroszkópia segítségével.....	83
5.2.11. A trifluoretilezési reakció kiterjesztése és a szerkezeti hatások vizsgálata .....	95
5.2.11.1. Elektrodús acetanilidek palládiumkatalizált trifluoretilezési reakciója.....	95
5.2.11.2. Halogénnel szubsztituált acetanilidek palládiumkatalizált trifluoretilezése.....	97
5.2.11.3. Reaktív funkciós csoportokkal szubsztituált acetanilidek trifluoretilezése .....	98
5.2.11.4. <i>N</i> -arilamidok trifluoretilezésének vizsgálata .....	100
5.2.11.5. Az <i>orto</i> -szelektív trifluoretilezési reakciót korlátozó tényezők .....	101
5.2.11.6. 2-Metilacetanilid palládiumkatalizált <i>orto</i> -helyzetű 1 <i>H</i> ,1 <i>H</i> -fluoralkilezése.....	104
5.3. Aromás karbamidok 2,2,2-trifluoretilezési reakciójának vizsgálata.....	105
5.3.1. Az oldószer hatása.....	108
5.3.2. A palládiumkatalizátor anyagi minőségének hatása .....	109
5.3.3. A palládium(II)-acetát katalizátor mennyiségének hatása .....	110
5.3.4. A savak anyagi minőségének hatása .....	111
5.3.5. A trifluorecetsav mennyiségének hatása .....	112

5.3.6.	A mezitil-(2,2,2-trifluoretil)jodónium-triflát mennyiségének hatása .....	112
5.3.7.	<i>N</i> -arilkarbamidok palládiumkatalizált <i>orto</i> -szelektív 2,2,2-trifluoretilezése.....	113
5.3.7.1.	A trifluoretilezési reakció kiterjesztése elektrondús aromás ureákra.....	114
5.3.7.2.	Elektronhiányosabb aromás ureák 2,2,2-trifluoretilezése.....	116
5.3.7.3.	A karbamid irányító csoport szerkezetének hatása .....	118
5.3.8.	A palládiumkatalizált 2,2,2-trifluoretilezés feltételezett mechanizmusa.....	119
5.4.	Aril-(fluoralkenil)jodóniumsók felhasználása C-H aktiválásban .....	121
5.4.1.	<i>N</i> -arilacetamidok palládiumkatalizált regioszelektív fluoralkenilezése .....	125
5.4.2.	Aromás amidok és karbamidok <i>orto</i> -szelektív tetrafluorpropenilezése .....	127
5.4.3.	Az irányító csoportok további kiterjeszthetőségének vizsgálata .....	128
5.5.	A C-H aktivást befolyásoló kritikus szerkezeti paraméterek .....	129
5.5.1.	A palládiumkatalizált C-H aktiválás sztérikus hatásainak előrejelezhetősége .....	135
5.6.	Nitroenaminok rézkatalizált <i>N</i> -arilezési reakciója .....	137
6.	Összefoglaló .....	143
7.	Summary.....	145
8.	Kísérleti leírás .....	147
8.1.	Általános kísérleti körülmények ismertetése.....	147
8.2.	Kiindulási vegyületek előállítása és karakterizálása .....	149
8.2.1.	Aromás amidok előállítása.....	149
8.2.2.	Aromás ureák előállítása.....	150
8.2.3.	Aril-(1 <i>H</i> ,1 <i>H</i> -fluoralkil)jodóniumsók szintézise.....	153
8.2.4.	$\lambda^3$ -jodántriil-trisz(2,2,2-trifluoracetát) .....	159
8.2.5.	Bisz(4-fluorfenil)jodónium-triflát.....	160
8.2.6.	Aril-(2,3,3,3-tetrafluorprop-1-en-1-il)jodónium-triflát sók előállítása .....	160
8.2.7.	Kétmagvú palládium(II)-komplexek szintézise .....	162
8.3.	2,2,2-Trifluoretilezési reakciók optimálása .....	163
8.3.1.	Anilid-származékok 2,2,2-trifluoretilezési reakciójának optimálása.....	163
8.3.2.	<i>N</i> -arilurea származékok 2,2,2-trifluoretilezési reakciójának optimálása.....	176
8.4.	2,3,3,3-Tetrafluorprop-1-en-1-il beépítési reakciók optimalizálása .....	183
8.5.	Termékek előállítása és karakterizálása .....	183
8.5.1.	<i>Orto</i> -helyzetű 2,2,2-tetrafluoretilezett aromás amidok előállítása .....	183
8.5.2.	<i>Orto</i> -helyzetű 2,2,2-tetrafluoretilezett aromás ureák előállítása.....	195
8.5.3.	<i>Orto</i> -( <i>Z</i> )-2,3,3,3-tetrafluorprop-1-en-1-il aromások előállítása és jellemzése.....	203
8.5.4.	<i>N</i> -arilezett <i>N</i> -(2-nitro-1-arilvinil)-anilinek előállítása és karakterizálása .....	208
9.	Irodalomjegyzék .....	215



# 1. Köszönetnyilvánítás

A doktori dolgozatom befejezéséig rengeteg támogatást és segítséget kaptam a feladataim teljesítéséhez, így ezúton is szeretném kifejezni hálámat.

Elsőként témavezetőmnek, *Novák Zoltánnak* mondanék köszönetet a munkám türelmes és hatékony irányításáért, a felbecsülhetetlenül értékes szakmai és baráti tanácsaiért, és az együtt eltöltött nyolc vidám és inspiráló év alatt kapott rengeteg segítségért.

Köszönöm labortársaimnak, kollegáimnak, hogy az évek során mindig kíségtettek tanácsaikkal és szövicceikkel. Őszintén köszönöm *Tolnai Gergelynek*, hogy néhány napos betanulás után egyből mély vízbe vetett és csak a kreativitáshoz vezető ajtót mutatta meg. Sosem feledem az 502-es labor csapatát és hálás vagyok, hogy *Kovács Szabolcs* és *Székely Anna* mellett kóstolhattam bele az igazi kutatói életbe. A szerves kémiai élelslátás és a humor professzionális ötvözésében *Póti Ádám* a legjobb, köszönöm, hogy magnéziumorganikus szaktanácsaira és lelki támogatására mindig számíthattam. Hatalmas köszönet *Tischler Orsolyának* a közösség összetartásáért, a lelkesítésekért, a szó nélkül felvállalt plusz feladatokért, a rengeteg adminisztratív segítségért és a közös szülinapokért. Örülök, hogy a véletlen mindig úgy hozta, hogy *Gonda Zsomborral* dolgozhattam egyazon vegyifülkében. Hálásan köszönöm a nélkülözhetetlen támogatást a laborban és azon is túl, az apró, de annál fontosabb kémiai műveletek és praktikák bemutatását és azt, hogy mindig volt hozzá egy speciális üvegeszköz. Köszönöm *Szabó Fruzsínának* őszinte, lényegre törő megjegyzéseit, kritikus véleményezését és *Sinai Ádámnak* a segítőkész hozzáállását és konstruktív ötleteit.

Kiemelten köszönöm *Mészáros Ádám*, *Pethő Bálint* és *Simkó Dániel* kutatótársaimnak a rengeteg szakmai segítséget, az építő kritikákat és vitákat, a számtalan feledhetetlen élményt, az elmaradhatatlan jó hangulatot és közösen eltöltött programokat. Köszönettel tartozom a 627-es labor minden tagjának a közös munkáért, „a legtisztább labor” cím elnyeréséért és a feledhetetlen slágerekért. Köszönet illeti meg *Adamik Rékát* a szorgos és kitartó munkájáért, a kétmagvú palládium(II)-komplexelek szintézisében nyújtott segítségéért. Köszönöm *Varga Bálintnak* a precíz és alapos munkáját, a laborrend szigorú betartatását és a logikusan felépített előadásokat. Köszönet *Béke Ferencnek*, a becsületes munkájáért, a vakmerő és végletekig kitartó munkakedvéért, a gyakorlatias meglátásaiért és a rengeteg hasznos ötletért. Ezúton mondok köszönetet a lelkes hallgatóknak, *Borsik Gábornak*, *Monory Annának*, *Sályi Gergőnek*, *Szabó Annának* és *Szemes Andrásnak*, akik időt és energiát nem kímélő módon szakdolgozati és tudományos diákköri kutatásuk során messzemenőig hozzájárultak a dolgozatban is szereplő új kémiai eredmények színvonalának emeléséhez.

Ezúton szeretnék köszönetet mondani a kutatás során nyújtott segítségért, támogatásért, a közös munkáért és a munkaidőn túlmutató feledhetetlen élményeket *Aradi Klárinak*, *Bihari Tamásnak*, *Bodai Zsoltnak*, *Csenki Jánosnak*, *Cserép Gergőnek*, *Daru Jánosnak*, *Demeter Orsolyának*, *Fegyverneki Dánielnek*, *Földesi Tamásnak*, *Herner Andrásnak*, *Kele Péternek*, *Kiss-Szemán Annának*, *Kotschy Andrásnak*, *Kozma Eszternek*, *Králl Péternek*, *Lasányi Dánielnek*, *London Gábornak*, *Makó Zitának*, *Nagy Tibornak*, *Péter Áronnak*, *Peelen J. Timnek*, *Répássy Leventének*,

*Sipos Gellértnek, Szabó Csabának, Tóth Áginak, Tóth Edinának, Vangel Dórinak, Vincze Zoltánnak és Zwillinger Mártonnak.* Köszönöm, hogy segítettétek a szakmai fejlődésemet.

Köszönet *Stirling Andrásnak* a rendkívül izgalmas és gyümölcsöző szakmai megbeszélésekért, *Egyed Orsolyának* a támogatásért és az NMR mérések elvégzéséért, *Bényei Attilának, Bombitz Petrának* és *May V. Nórának* a röntgenkrisztallográfiai mérésekért. Köszönöm az *EKOL* minden munkatársának a kutatáshoz nélkülözhetetlen analitikai háttér biztosítását.

I would like to thank *Burkhard König* for inviting and welcoming me in Regensburg. I have learnt a lot about photochemistry and it supported greatly my professional career development. Many thanks to the best labmates *Simone Stark, Daniel Lachmann*. I also thank to *Martin Obst, Michal Poznik, Alexander Wimmer, Andreas Graml, Andreas Meyer, Nadja Simeth, Antonín Králík, Melanie Hacker, Karin Rustler, Daniel Wutz, Johanna Schwarz, Anna Eisenhofer, Thea Hering, Anna Berger, Indrajit Ghosh, Leyre Marzo, Simon Düsel and Tamal Ghosh* for helping me in chemistry and also in everyday life.

Köszönöm gimnáziumi mentoromnak *Schelb Tamásnak*, hogy áldozatos munkájával határokat nem ismerve plántálta belém a tudást és a kémia szeretetét. Köszönöm *Csókás Dánielnek*, hogy a hosszú évek alatt minden helyzetben számíthattam rá.

Végtelenül köszönöm és leírhatatlanul hálás vagyok a *családomnak* és *barátaimnak*, hogy türelmükkel, megértésükkel szeretetükkel mindig mellettem álltak és kérés nélkül támogattak a céljaim elérésében.

## 2. Rövidítések jegyzéke

[H]	Brønsted savak általános jelölése
[O]	oxidálószer általános jelölése
[TM]	átmenetifém a megfelelő számú ligandummal
<sup>13</sup> C NMR	<sup>13</sup> C Mágneses magrezonancia spektroszkópia
<sup>19</sup> F NMR	<sup>19</sup> F Mágneses magrezonancia spektroszkópia
<sup>1</sup> H NMR	<sup>1</sup> H Mágneses magrezonancia spektroszkópia
3D	3 dimenziós
A <sup>-</sup>	anion általános jelölése
Ac	acetylcsoport
AcOH	ecetsav
Ad	adamantil-csoport
anh.	anhidrid, vízmentes
aq.	(latin: aquae), vizes
Ar	argon gáz
Ar-	aromás részlet általános jelölése, aromás csoport
ArH	aromás vegyület (C-H kötéssel)
ATR	( <u>A</u> ttenuated <u>T</u> otal <u>R</u> eflectance) attenuált teljes reflexió
BDMAE	bis[2-( <i>N,N</i> -dimetilamino)etil]éter, 2,2'-oxibisz( <i>N,N</i> -dimetiletán-1-amin)
Bn	benzilcsoport
Boc	<i>tert</i> -butiloxikarbonil védőcsoport
Bpin	pinakolilborát-csoport, bórsav-pinakolészter
BQ	1,4-benzokinon
Bu	butilcsoport, <i>n</i> -butil
CBz, Z	benziloxikarbonil védőcsoport
C-C	szén-szén kötés
cc.	(latin: contracto), tömény
C-H	szén-hidrogén kötés
CIP	Cahn–Ingold–Prelog konvenció, nevezéktani szabály
C-M	szén-fém kötés
CMD	( <u>C</u> oncerted <u>M</u> etallation <u>D</u> eprotonation) összehangolt metallálás és deprotonálás
C-N	szén-nitrogén kötés
C-O	szén-oxigén kötés
C-Pd	szén-palládium kötés
C-S	szén-kén kötés
C-X	szén-halogén kötés
Cy	ciklohexil-csoport
DavePhos	2-diciklohexilfoszfino-2'-( <i>N,N</i> -dimetilamino)bifenil, foszfán ligandum
DCE	1,2-diklór-etán
DCM	diklórmétán
DFT	( <u>D</u> ensity <u>F</u> unctional <u>T</u> heory) Sűrűségfunkcionál-elmélet
DG	( <u>D</u> irecting <u>G</u> roup) irányító csoport
DIB	diacetoxi-jódbenzol, [acetiloxi(fenil)-λ <sup>3</sup> -jodanil]-acetát
DMA	<i>N,N</i> -dimetilacetamid
DMC	dimetil-karbonát
DME	1,2-dimetoxietán
DMF	<i>N,N</i> -dimetil-formamid
DMI	1,3-dimetilimidazolidin-2-on

DMP	<u>D</u> ess– <u>M</u> artin <u>P</u> erjodinán, 3-oxo-1,3-dihidro-1 $\lambda^5$ ,2-benzjodoxol-1,1,1-triil-triacetát
DMSO	di <u>m</u> etil- <u>s</u> zulfo <u>x</u> id
DMSO-d6	perdeutero-dimetil-szulfoxid
dppf	1,1'-bisz(difenilfoszfino)ferrocén
DTBPy	2,6-di- <i>terc</i> -butil-piridin
dtBuPy	2,6-di- <i>terc</i> -butil-piridin
EBX	etinilbenzjodoxolon
ee	enantiomerfelesleg = $ R-S /(R+S)$
ESI	( <u>E</u> lectrospray <u>I</u> onization) elektronspray ionizáció
Et	etilcsoport
etil-nikotinát	nikotinsav-etilészter
EtOAc	etil-acetát
GC	( <u>G</u> as <u>C</u> hromatography) gázkromatográfia
GC-FID	FID ( <u>F</u> lame <u>I</u> onization <u>D</u> etector) lángionizációs detektorral kapcsolt gázkromatográf
GC-MS	tömegspektrométerrel kapcsolt gázkromatográf
Het–	heteroaromás részlet általános jelölése
HFIP	hexafluor-2-propanol
HMPA	hexametil-foszforamid
HPLC	( <u>H</u> igh <u>P</u> ressure <u>L</u> iquid <u>C</u> hromatography) magasnyomású folyadékkromatográfia
HRMS	( <u>H</u> igh <u>R</u> esolution) MS - nagyfelbontású tömegspektrométer
iBu	izobutilcsoport
IMes	1,3-dimezilitimidazol-2-ilidén, karbén ligandum
<i>in situ</i>	latin: eredeti helyén. értsd: közvetlenül a reakcióban.
iPr <sub>3</sub> Ph	2,4,6-triizopropilfenill
IR	( <u>I</u> nfr <u>a</u> <u>R</u> ed) infravörös spektroszkópi
IUPAC	( <u>I</u> nternational <u>U</u> nion of <u>P</u> ure and <u>A</u> ppplied <u>C</u> hemistry) Nemzetközi Elméleti és Alkalmazott Kémiai Szövetség
lsd.	lásd még... további hivatkozás
mCPBA	<i>meta</i> -klór-perbenzoesav
Me	metilcsoport
MeCN	acetonitril
Mes	mezitil-csoport
MesH	mezitilén
MPLC	( <u>M</u> iddle <u>P</u> ressure <u>L</u> iquid <u>C</u> hromatography) közepes nyomású folyadékkromatográfia
MS	( <u>M</u> ass <u>S</u> pectroscopy) tömegspektrometria
NaDS	nátrium-dodecil-szulfát
nBu	normálbutil-csoport
NMP	1-metilpirrolidin-2-on
NMR	(Nuclear Magnetic Resonance) mágneses magrezonancia spektroszkópia
Norbornén	biciklo[2.2.1]hept-2-én
OP	olvadáspont
OPiv	pivalát anion, trimetilacetát
Oxone®	márkanév, kémiailag: KHSO <sub>5</sub> 0,5KHSO <sub>4</sub> 0,5K <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>
Ph	fenilcsoport
PhDave-Phos	2-difenilfoszfino-2'-( <i>N,N</i> -dimetilamino)bifenil, foszfán ligandum
PhH	benzol
PhMe	toluol
PIDA	( <u>P</u> henyl <u>I</u> odine(III) <u>d</u> iacetate), [acetiloxi(fenil)- $\lambda^3$ -jodanil]-acetát
PIFA	( <u>P</u> henyl <u>I</u> odine bis[tri <u>f</u> luoro <u>a</u> cetate]), bisz(trifluoracetoxi)jódbenzol

Piv	pivalil-csoport, Trimetilacetil-csoport
pl.	például
PMB	<i>para</i> -metoxibenzil-csoport (védőcsoport)
PNP	<i>exo</i> -, <i>szin</i> -2-fenilnorbörnillpalládium-klorid
Pr	propilcsoport
<i>p</i> TSA, <i>p</i> TSOH	<i>para</i> -toluolszulfonsav
Py	piridin
R-	általános funkciós csoport
SEAr	aromás elektrofil szubsztitúció
<i>t</i> AmilOH	<i>terc</i> -amilalkohol
TBAB	tetra- <i>n</i> -butil-ammónium-bromid
TBAF	tetra- <i>n</i> -butilammónium-fluorid
TBDPS-	<i>terc</i> -butildifenilszilil-csoport
TBDPSCI	<i>terc</i> -butildifenilszilil-klorid
TBHP	<i>terc</i> -butil-hidroperoxid
TBME	<i>terc</i> -butil-metil-éter
<i>t</i> Bu	<i>terc</i> -butilcsoport
TEA	trietyl-amin
Tf	trifiles csoport, trifluormetánszulfonil-csoport
TFA	trifluorecetsav
TFA <sup>-</sup>	trifluoracetát anion
TFAA	trifluorecetsav-anhidrid
TFE	2,2,2-trifluoretanol
TfO	triflát
TfOH	trifluormetánszulfonsav
THF	tetrahidrofurán
TIC	( <u>T</u> otal <u>I</u> on <u>C</u> urrent) teljes Ionáram
TIPS	triizopropilszilil
TM	( <u>T</u> ransitional <u>M</u> etal) átmenetifém
TMS	trimetilszilil
TOF	( <u>T</u> urnover <u>f</u> requency) Katalitikus ciklus átfordulásának frekvenciája
TOF-MS	( <u>T</u> ime <u>o</u> f <u>F</u> light) Repülés idő tömeganalizátorral kapcsolt MS
Tol	tolilcsoport
TolH	toluol
TON	( <u>T</u> urnover <u>n</u> umber) katalitikus ciklus átfordulásainak száma
Triflát	Trifluormetánszulfonát
TS	( <u>T</u> ransition <u>S</u> tate) átmeneti állapot
Ts	tozilcsoport
ÚNKP	Új Nemzeti Kiválóság Program
UV-VIS	( <u>U</u> ltra <u>V</u> iolet - <u>V</u> isible <u>L</u> ight) ultraibolya - láthatófény spektroszkópia
v.ö.	vesd össze...
VBX	vinilbenzjodoxolon
VRK	vékonyréteg kromatográfia
vs.	latin: versus. jelentése szemben, ellentétben.
VSEPR	( <u>V</u> alence <u>s</u> hell <u>e</u> lectron <u>p</u> air <u>r</u> epulsion theory) vegyértékhéj elektronpár taszítási elmélet
X-	halogén funkciós csoport
XRD	( <u>X</u> - <u>R</u> ay <u>D</u> iffraction) röntgendiffrakció
Y-	általános funkciós csoport
Z-	általános funkciós csoport



### 3. Bevezetés

Kutatási tevékenységemet 2012 első szemeszterében kezdtem meg az Eötvös Loránd Tudományegyetem Természettudományi Karán. BSc. tanulmányaim végén csatlakoztam az ELTE Lendület Katalízis és Szerves Szintézisek Kutatócsoporthoz, ahol Novák Zoltán témavezetésével számos, a jelen dolgozat témáját érintő szerves kémiai kutatásba kezdtem. Kezdeti munkám során Pd-komplexek szintézisével, rézkatalizált trifluormetilezési eljárások fejlesztésével, (hetero)aromás vegyületek fotokatalizált arilezési- és fluoralkilezési reakcióival foglalkoztam. A doktori kutatásaimat 2014-ben kezdtem meg, mely során 2016-ban lehetőségem nyílt fél évet eltölteni a Regensburgi Egyetemen, ahol Burkhard König témavezetése alatt heteroaromás vegyületek fotokatalizált 2,2,2,-trifluoretilezési reakcióit tanulmányozhattam. Habár ezen kutatások közül számos esetben erőfeszítéseink nem vezettek közvetlenül új előállítási módszerek kifejlesztéséhez, jelentős tapasztalattal szolgáltak számomra, melyeket a további doktori kutatásom alatt felhasználhattam.

Doktori kutatómunkám során hipervalens jódvegyületek szintézisével és átmenetifém-katalizált reakciókban való alkalmazási lehetőségeinek vizsgálatával foglalkoztam. Vizsgálataink tárgyát ezen gondolatmenet mellett több csoportba oszthatjuk fel, melyek az alábbiak:

- Nemszimmetrikus aril-(fluoralkil)jodóniumsók és -(fluoralkenil)jodóniumsók szintézise
- C-C kötés kialakítása: Aromás amidok és karbamidok közvetlen regio szelektív 2,2,2-trifluoretilezése és fluoralkenilezése palládiumkatalizált C-H aktiváláson keresztül
- Kétmagvú palládiumkomplexek előállítása és reakciója jodóniumsókkal
- A C-H aktiválás mechanizmusának vizsgálata
- A C-H aktiválás során fellépő szterikus hatások okának vizsgálata
- C-N kötés kialakítása: 2-nitroenaminok aril-(meztitil)jodóniumsókkal történő közvetlen rézkatalizált *N*-arilezési reakciójának vizsgálata

Az alábbiakban a felsorolt témakörök megértését segítő irodalmi eljárásokat és előállítási módszereket az „Irodalmi áttekintés” fejezeteiben mutatom be. A dolgozat második részében a „Saját eredmények” fejezet alatt a laboratóriumi kutatómunka során összegyűjtött kísérleti adatokat értelmezem és az adatsorok alapján levonható összefüggéseket tárgyalom, melyet tömör magyar és angol nyelvű összefoglaló követ. A dolgozat „Kísérleti leírás” fejezete tartalmazza a fejlesztett szintetikus eljárások leíratait és az előállított új vegyületekhez tartozó fizikai-kémiai, spektroszkópiai jellemzést. A disszertáció az „Irodalomjegyzék” fejezettel zárul, mely magába foglalja annak teljes terjedelméhez tartozó hivatkozásait.

## 4. Irodalmi áttekintés

Ezen fejezet egy rövid áttekintésként szolgál a dolgozatban szerepeltetett és kidolgozott szintetikus átalakítások kémiai előzményeinek bemutatására. A disszertáció formai követelményeinek eleget téve a következőkben csak a legfontosabb módszerekből szemezve, a teljesség igénye nélkül törekszem az olvasónak bemutatni a palládiumkatalizált C-H aktiválás lényegét és több példán keresztül szemléltetni annak szintetikus jelentőségét. Röviden ismertetem a hipervalens jódvegyületek kémiájának csoportosítását, a nemszimmetrikus diariljodóniumsók, az alkenil- és alkil-(aril)jodóniumsók előállítását és reakcióikat. Bemutatom a C-H aktiválás és a jodóniumsók tématerületeinek metszéspontját is mely a saját munka ihletadó közvetlen előzményét adják. A részletesen ismertetett eljárások mellett a mélyebb érdeklődés kielégítése végett számos irodalmi hivatkozást sorolok fel.

### 4.1. A C-H aktiválási reakciók kezdete és fejlődése

Az átmenetifém-katalizált keresztkapcsolási reakciók kifejlesztése nagy hatással volt a szintézisek fejlődésére, melyek mára már a modern szerves kémia alapját képezik. Ezt bizonyítja a 2010-es megosztott kémiai Nobel-díj is, melyet Richard F. HECK, Akira SUZUKI és Ei-ichi NEGISHI kapott munkájukért.<sup>1</sup> Az ismerős neveken túl számos további híres névreakciót felsorolhatunk még a hatékony intra- és intermolekuláris C-C, C-N kötések kialakításának sorában, mint például a Buchwald–Hartwig-, Chan-Lam-, Fukuyama-, Hiyama-, Kumada-, Liebeskind–Srogl-, Sonogashira-, Stille-kapcsolás vagy Ullmann-reakció.<sup>2-4</sup> A katalizátorok fejlődésével és a reakciók mechanizmusának megismerésével egyre nagyobb igény és kémiai tér nyílt az új reakciók kifejlesztésére. Ezzel együtt a kutatók már korán felismerték, hogy a szintetikus lépések lecsökkentésével, és a kapcsoláshoz szükséges reaktánsok tervezésével egyszerűen javíthatnak a szintézissor összesített hatékonyságán. Ilyen gondolatok mentén fogalmazódott meg az atomhatékonyság növelése, a kapcsolni kívánt kiindulási vegyületek kényszerűen szükséges funkciós csoportjainak elhagyása és az általában kémiaiag inertnek ismert C-H kötések közvetlen hasításának lehetősége.

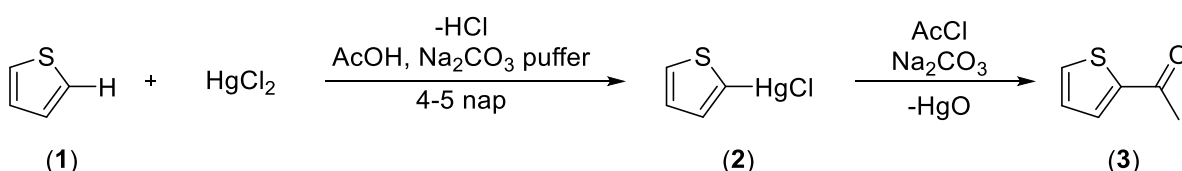
Mindazonáltal az aromás C-H kötés hasítását, így a heteroaromás és aromás vegyületek sztöchiometrikus metallálási reakcióját már XIX. század végén megismerték. Az első C-H aktiválási reakció VOLHARD nevéhez fűződik, aki 1892-ben megvalósította egy merkurálási reakción keresztül a tiofén (**1**) ecetsav-kloriddal történő acilezését (1. ábra, **A**).<sup>5</sup> Ezt követően nemsokkal 1898-ban DIMROTH áttörő erejű felfedezést tett a benzol (**4**) (és később más aromás vegyületek mint a toluol (**133**), fenol, krezol, timol, rezorcin, benzofenon és szalicilsav) és higany(II)-acetát reakciójának megismerésével (1. ábra, **B**).<sup>6-9</sup> A fejlődés egy újabb lépcsőjének tudható be ISBELL és KHARASCH felfedezése, miszerint frissen desztillált abszolút benzol (**4**) könnyedén reagál vízmentes arany(III)-kloriddal. Az aurálási reakció során egy vörösből barnába tűnő oldat keletkezését, sárga csapadékot (AuCl) és hidrogén-klorid keletkezését figyelték meg (1. ábra, **C**).<sup>10</sup>

A kutatások során az aromás vegyületek C-H kötéseinek átmenetifém-komplexekkel történő hasítása és az ezáltal keletkező C-M (szén-fém) kötés kialakítása, valamint tulajdonságainak

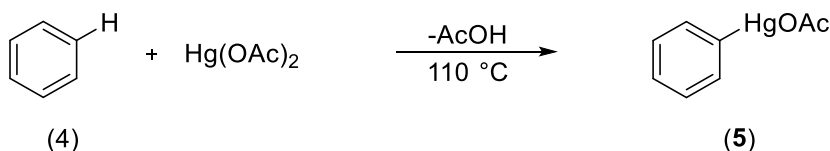


megismerése lehetővé vált. A C-H aktiválási reakciót az említett eljárások mellett számos átmenetifémre, köztük ródium, ruténium, rénium, platina, irídium, kobalt, mangán, ezüst, vas, réz és nikkel központi fématommal rendelkező komplexek jelenlétében is végrehajtották.<sup>11-24</sup> Látható tehát, hogy a C-H kötés hasítása és az aromás vegyületek metallálása általános érvényű és szerteágazó kémiához vezetett. A felsorolt átmenetifémek közül azonban a palládium kapott kitüntetett figyelmet, és ezzel összhangban – a keresztkapcsoláshoz hasonlóan – a C-H aktiválás irodalmában is túlnyomó többséget képez.

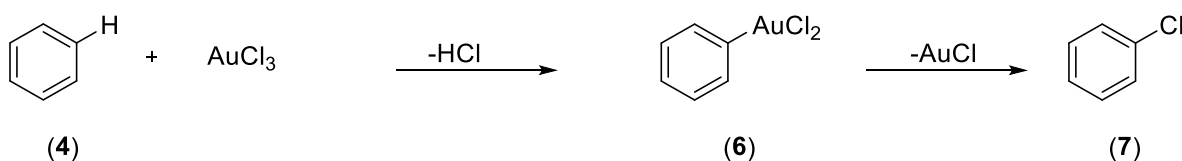
**(A) VOLHARD 1892**



**(B) DIMROTH 1898**

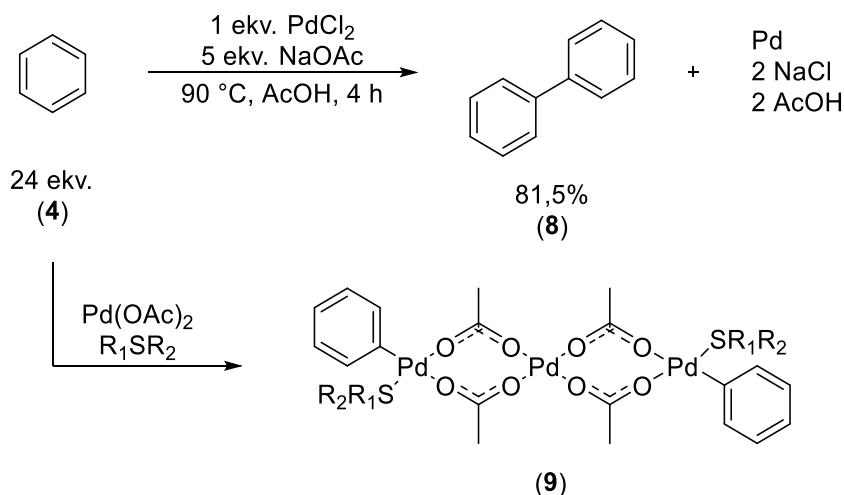


**(C) ISBELL & KHARASCH 1931**



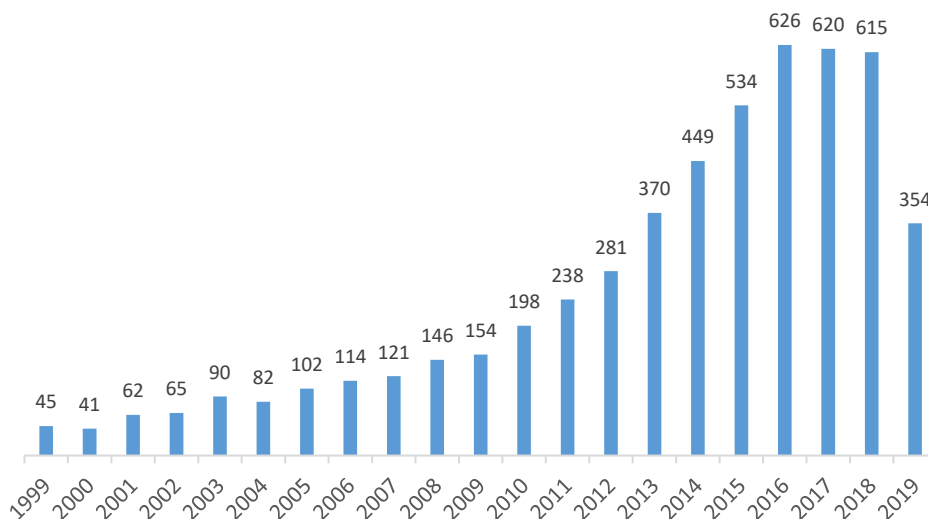
1. ábra. A C-H aktiválás felfedezése.

Az aromás rendszerek elektrofil palladálása és az oxidatív palládiumkatalizált kapcsolások vizsgálata a Wacker-eljárás (1959) kidolgozását követően lendült fel igazán.<sup>25-27</sup> VAN HELDEN és VERBERG 1965-ben publikálták benzol (4), mono- di- és triszubsztituált benzolszármazékok palládiumkatalizált oxidatív homokapcsolási reakcióját (2. ábra).<sup>28</sup> A bifenil (8) előállításához palládium(II)-kloridra és feleslegben vett nátrium-acetátra volt szükség. Érdekes módon, a reakció nátrium-acetát hozzáadása nélkül, illetve palládium(II)-bromid vagy -jodid alkalmazása mellett nem ment végbe, amit az aktív palládiumkomplex képződésének visszaszorulásával magyaráztak. A kinetikai vizsgálatok alapján megállapították, hogy a sebességhatározó lépés a  $\sigma$ -komplex képződése a palládium(II)-klorid és a benzol (4) között. A reakció mechanizmusát később részletesen vizsgálták,<sup>29</sup> majd izobutil-neopentil-szulfid és diizobutil-szulfid hozzáadásával egy sárga színű difenil-tripalládium(II)-komplexet (9) is izoláltak.<sup>30-33</sup> A bemutatott példák alapján láthatjuk tehát, hogy a C-H aktiválási reakciók alatt olyan folyamatot értünk, mely során egy jellemzően aromás  $sp^2$  hibridállapotú szénatomhoz kapcsolódó hidrogént egy fémorganikus intermediéren keresztül egy másik atomra, vagy funkciós csoportra cserélünk. Ennél fogva nem megszokott módon a kiszemelt H atomot is tekinthetjük egy egyszerű és átalakítható funkciónak. A C-H kötés átmenetifém-komplexszel történő hasítását és a C-M (szén-átmenetifém) kötés kialakítását, vagyis az aromás vegyület metallálási reakcióját is egyes publikációkban C-H aktiválásnak nevezik, azonban ez a nevezéktan csak a XX. század végén terjedt el.



2. ábra. Az első felfedezés: A benzol homokapcsolása palládiumkatalizált C-H aktiválás útján.

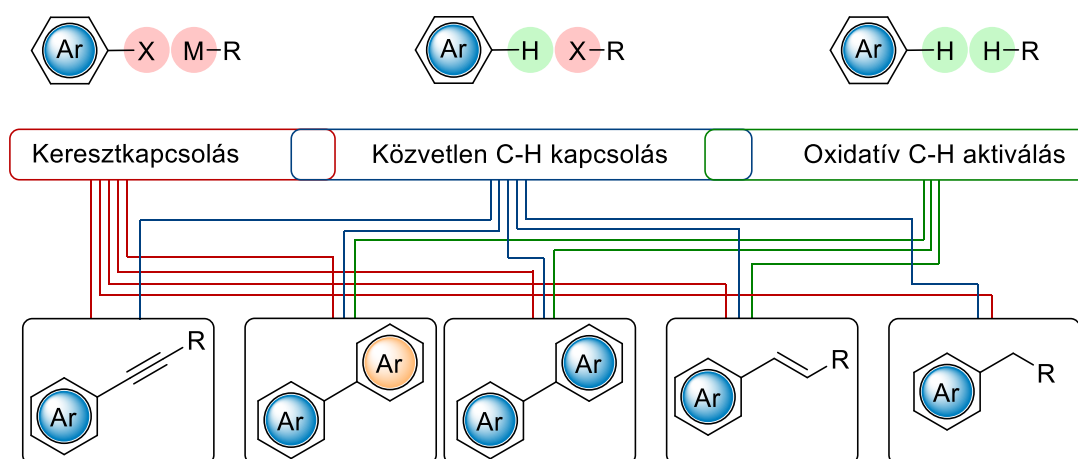
Kezdetben a publikációk elsősorban az aromás rendszerek metallálásáról és komplexek leírásáról szóltak, majd a tényleges C-H aktiválás és az aromás vegyületek funkcionálizálási reakciója az 1990-es évektől nyert egyre nagyobb teret. A reakciók gyors ütemben fejlődtek és számuk ugrásszerűen megnőtt. Az elmúlt 20 évben a kutatók nagy erőfeszítéseket tettek, és a C-H aktiválás a szerves kémia egyik legfontosabb kutatási területévé vált (3. ábra). A publikációk (ez alatt értve könyveket, különböző folyóiratokat, szabadalmakat és összefoglaló műveket) számát évről évre követve láthatjuk az intenzíven növekvő tendenciát, és összességében több mint 4000 művet számolhatunk össze az elmúlt két évtizedből.



3. ábra. A C-H aktiválás témakörében megjelent publikációk száma az elmúlt 20 évben. SciFinder keresés, 2019. 07. 14.<sup>34</sup>

## 4.2. A palládiumkatalizált reakciók csoportosítása és a C-H aktiválás

A szerves palládiumkomplexek felfedezésével lehetőség nyílt az aromás vegyületek katalitikus átalakítására és a C-C kötés kialakítását eredményező reakciók tervezésére. Szintetikus kémiai és ipari szempontokat figyelembe véve a különböző funkciós csoportokon keresztül megvalósítható szelektív átmenetifém-katalizált kapcsolási reakciók nagy jelentőséggel bírnak,<sup>35-41</sup> melyeket csoportosíthatjuk a C-C kötés kialakításának stratégiája és az aromáshoz kapcsolódó új csoport szenének hibridállapota szerint (4. ábra).



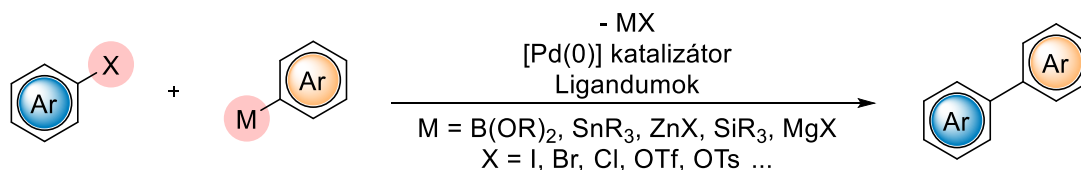
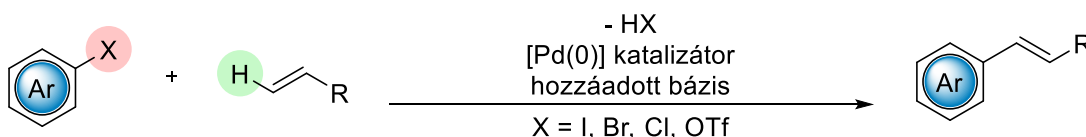
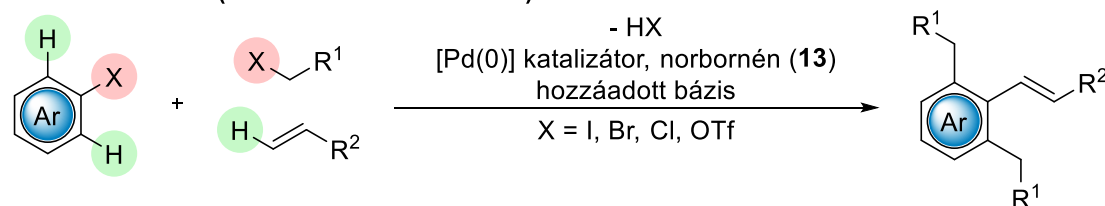
4. ábra. A keresztkapcsolás, direkt C-H aktiválás és oxidatív kétszeres C-H aktiválási reakciók szintetikus jelentősége.

A fenti ábra jól reprezentálja a palládiumkatalizált kapcsolási reakciók szintetikus teljesítőképességét. A szintetikus feladat megadható, mint az aromás vegyület alkinilezése, arilezése egy másik aromás gyűrűvel, homoarilezése, alkenilezési reakciója vagy éppen alkilezése. A szintézis elvégzéséhez választott stratégiák 3 nagyobb halmazba oszthatók, úgy, mint a hagyományos keresztkapcsolási reakciók, közvetlen (vagy direkt) C-H aktiválás és az oxidatív kétszeres C-H aktiválás. A reakciók mechanizmusát tanulmányozva később láthatjuk majd, hogy a felosztás kissé önkényes és a módszerek halmazai átfedhetnek.

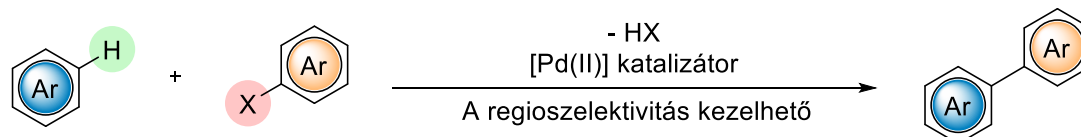
A hagyományos keresztkapcsolási reakciók alkalmazásával a felsorolt átalakítások mindegyike elvégezhető regio- és kemoszelektíven.<sup>42-53</sup> Azonban ennek az előfeltétele és egyben a hátránya is, hogy a kiindulási kapcsolópartnereket a kapcsolást megelőzően elő kell állítani a szükséges aktív funkciók csoportokkal szubsztituálva. A közvetlen C-H aktiválás esetén egy kapcsolópartnert közvetlenül használhatunk, és egyet előzetesen funkcionalizálnunk kell.<sup>54,55</sup> A módszer előnye, hogy egy atomhatékony kapcsolást tesz lehetővé, lecsökkentve a szükséges szintetikus lépések számát. Az efféle eljárások többségénél a regioszelektivitás is jól tervezhető a kiindulási anyagok megválasztásával. A kettős oxidatív C-H aktiválás szintetikus alkalmazhatósága még nem érte el az előző két módszerét. Az oxidatív C-H kapcsolási reakció jelentős előnye, hogy az átalakítani kívánt vegyületeket közvetlenül használhatjuk fel, azonban az intermolekuláris reakciók esetén a regioszelektivitás megoldása komoly nehézséget jelent.

Az 5. ábra alapján látható a keresztkapcsolás és a C-H aktiválás útján végrehajtható reakciók általános egyenlete és a jellemző körülményeik. Az összesítés segítségével megállapíthatjuk, hogy jellemzően a keresztkapcsolási reakciók esetén 0 oxidációs állapotú palládiumkatalizátor vesz részt a folyamatban, míg a C-H aktiválásban 2-es oxidációs állapotú katalizátort használnak. A következőkben részletesen ismertetem a Catellani-reakció, a közvetlen vagy direkt C-H aktiválási reakció, a Fujiwara–Moritani-reakció, valamint a kétszeres oxidatív C-H aktiválás mechanizmusát és szintetikus alkalmazhatóságát.

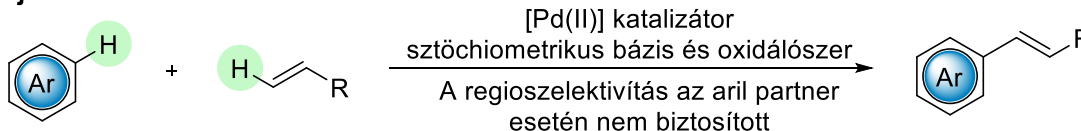
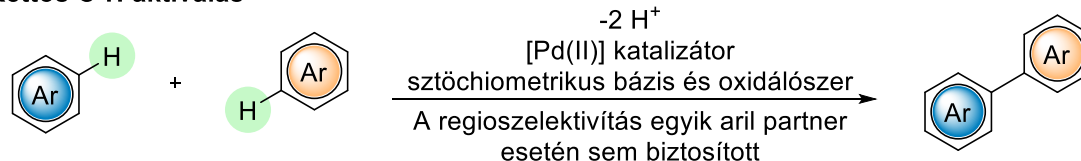
Keresztkapcsolás

**Hagyományos keresztkapcsolás****Mizoroki–Heck-reakció****Catellani-reakció (Mizoroki–Heck zárással)**

Direkt C-H aktiválás

**Közvetlen C-H aktiválás**

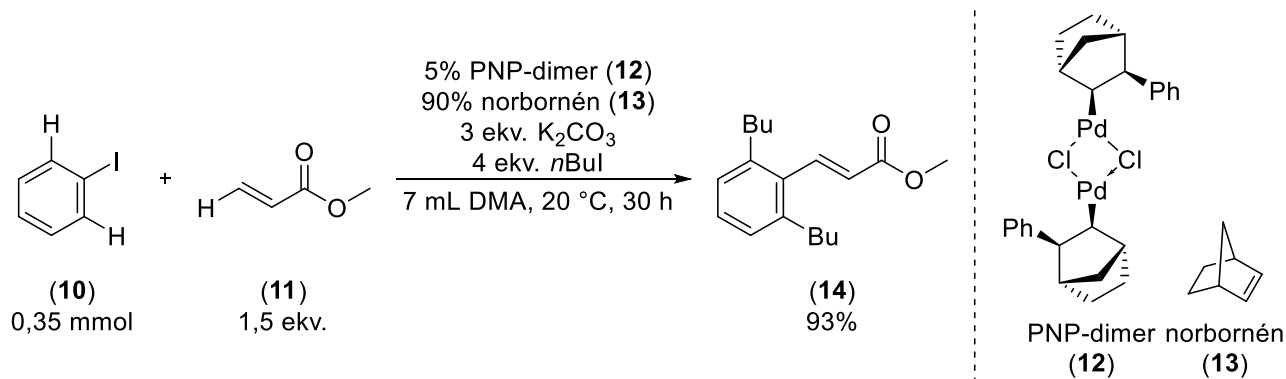
Oxidatív C-H Aktiválás

**Fujiwara–Moritani-reakció****Kettős C-H aktiválás**

5. ábra A kapcsolási reakciók csoportosítása és az általános reakciókörülmények.

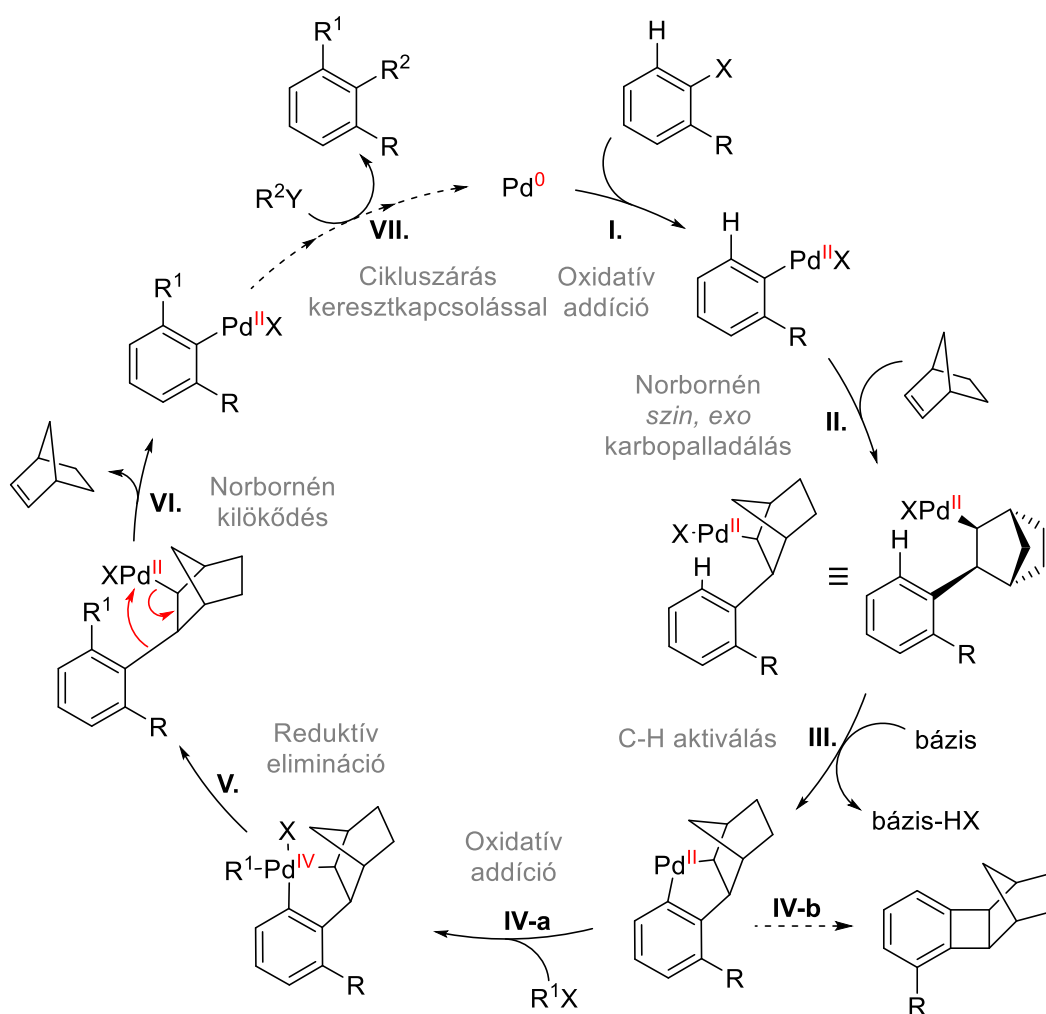
**4.2.1. Catellani-reakció**

A reakció Marta CATELLANI nevéhez fűződik, aki kutatócsoportjával kifejlesztette a Mizoroki–Heck keresztkapcsolási reakció és az *orto*-helyzetű regioszelektív C-H aktiválás összekötésének lehetőségét. Az eljárás egyedülálló módon hidat képez a keresztkapcsolás és a C-H aktiválás között. A reakció során jódbenzoból (10), feleslegben vett metil-akrilátból (11) és *n*-butil-jodidból kiindulva, egy palládiumkatalizált átalakításban az 1,2,3-trisubsztituált, alkil és alkenil részletet is tartalmazó aromás vegyületet állított elő (6. ábra, 14).<sup>56</sup>



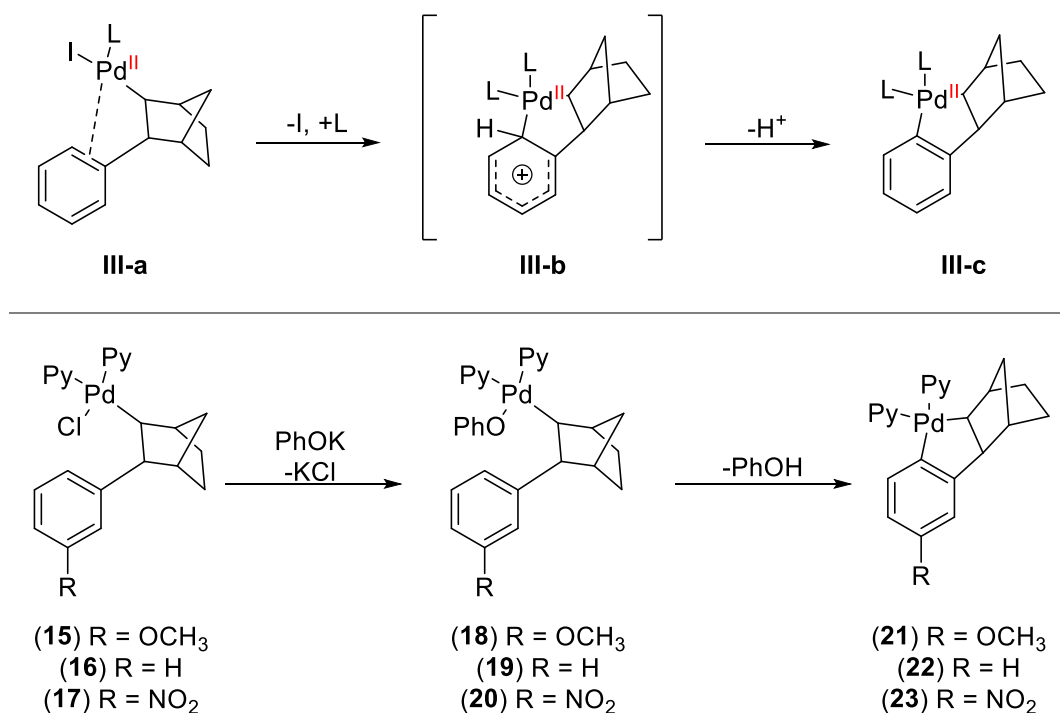
6. ábra. A Catellani-reakció.

A legjobb eredményeket akkor érték el, ha katalizátorként az előzetesen előállított *szin*-,*exo*-2-fenil-norbornilpalládium-klorid (PNP) dimert (**12**) használták.<sup>57</sup> A feszült gyűrűs norbornén (**13**) hozzáadása nélkülözhetetlenül fontosnak bizonyult. Habár a folyamat a norbornénre (**13**) nézve is katalitikus, a kapcsolás hatékony kivitelezéséhez nagyobb mennyiség használata előnyös volt. Bázisként 3 ekvivalens kálium-karbonátot alkalmaztak, míg oldószernek az *N,N*-dimetilacetamidot (DMA) választották. Az oldatot 20 °C-on 30 órán át kevertették.



7. ábra. A Catellani-reakció általános mechanizmusa.

A Catellani-reakció mechanizmusát tekintve egy összetett Pd(0)-Pd(II)-Pd(IV) katalitikus folyamatot láthatunk, melynek kezdő és záró lépései a keresztkapcsolási reakciók sajátosságai is (7. ábra).<sup>58</sup> A folyamat kezdő lépése (**I.**) az aril-jodid oxidatív addíciója a 0 oxidációs állapotú ligandumokkal koordinált Pd-komplexre (a ligandumokat az ábrán az egyszerűség kedvéért nem szerepeltetem), melynek következtében egy Pd(II)-komplex keletkezik.<sup>59-61</sup> Ismeretes, hogy a Pd(0) a reakciókörülmények között *in situ* redukció során több módon is keletkezhethet, például a hozzáadott foszfán,<sup>62,63</sup> *N,N*-dimetil-formamid (DMF) vagy DMA oldószerek hatására.<sup>64</sup> A reakciót CATELLANI ligandum hozzáadása nélkül végezte, azonban később több eljárásban különböző ligandumok jelenléte mellett is megvalósították a kapcsolást. A reakció második lépése (**II.**) során az arilpalládium-jodid *szin*-addíciós reakcióban reagál a feszült gyűrűs norbornénnel (**13**), melynek eredményeként kialakul az új *exo*-,*szin*-2-fenilnorbornilpalládium-klorid komplex (PNP, **12**). A komplex elbomlása  $\beta$ -hidrid *szin*-eliminációs lépésben meglehetősen kedvezőtlen, mivel a biciklo[2.2.1]heptán hídfő szénéhez kapcsolódó H és a fenilcsoportot hordozó C hidrogénje is *anti* pozícióban van a palládiumhoz képest.<sup>65-69</sup> Ennek ellenére a komplex más úton, például láncfelnnyílással is elbomolhat.<sup>70</sup> A PNP komplex szerkezetét egykristály röntgenkristallográfiás módszerrel is meghatározták.<sup>71</sup> Ezt követően, a keletkezett komplex könnyedén reagálhat alkinekkkel,<sup>72</sup> szén-monoxid jelenlétében karbonilezés is történhet,<sup>73</sup> de a ciklusunk szempontjából legérdekesebb lépésként, az aromás C-H kötés hasításával egy ciklopalladált 2-es oxidációs állapotú komplexet képezhet (**III.**).<sup>74,75</sup> A reakció részletes lépéseit az 8. ábra alábbi szemlélteti.



8. ábra. A Catellani-reakció C-H aktiválási lépésének mechanizmusa.

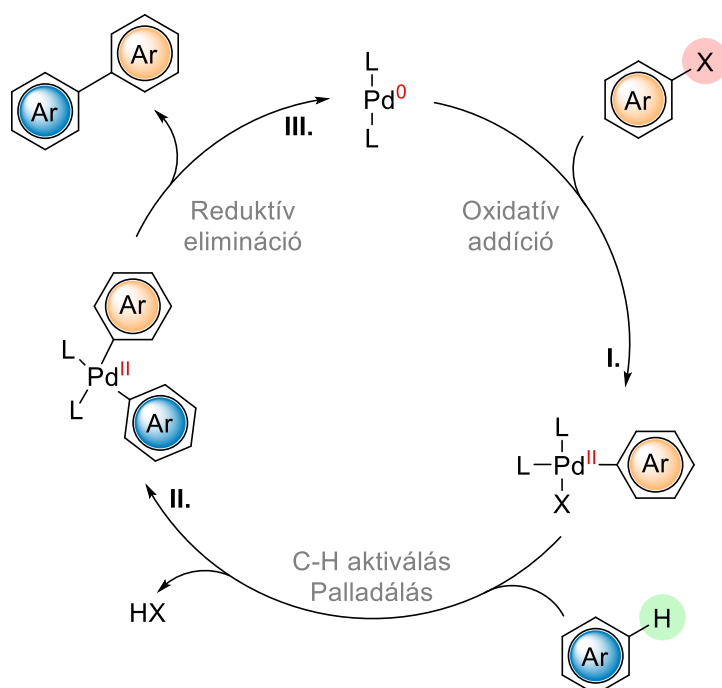
A norbornénhez (**13**) kötött palládium ideális elhelyezkedésben koordinál az aromás vegyület  $\pi$ -rendszeréhez (**III-a**), majd ezt követően egy aromás elektrofil szubsztitúciós lépésben képződik a Wheland-intermedier (**III-b**).<sup>76-78</sup> CATELLANI kutatócsoportja munkásságuk során *in situ* NMR mérések segítségével megállapította, hogy a *meta* pozícióban (támadó Pd-nek *para*) OMe, H vagy NO<sub>2</sub> csoportot viselő PNP komplexek (**15**, **16**, **17**) már -20 °C-on is átalakulnak a ciklopalladált

intermedierré (**21**, **22**, **23**). A reakció a metoxicsoportot viselő szubsztituens (**15**) esetén  $10\times$  gyorsabb volt, mint a H (**16**), és  $24\times$  gyorsabb, mint az analóg (**17**)  $\text{NO}_2$  vegyület esetében, így kísérletileg alátámasztották az  $\text{S}_{\text{E}}\text{Ar}$  mechanizmust. A C-H aktiválási lépés után keletkező ciklikus palládium(II)-1,10-fenantrolin-komplexét sikerrel, 52% termeléssel izolálták.<sup>75</sup> A reakció ezen a ponton megszakadhat a reduktív eliminációs mellékterméket szolgáltatva (7. ábra, **IV-b**).<sup>79</sup> A ciklikus palládium(II) intermedier továbbalakítható alkil-, allil-, benzil- vagy aril-halogenidekkel egy oxidatív addíciós lépésben, amely egy palládium(IV) oktaédes komplexet eredményez (7. ábra, **IV-a**).<sup>80,81</sup> A tapasztalatok szerint az alkil-halogenidekkel végzett reakció esetén a Pd(IV)-komplexek szobahőmérsékleten azonnal biztosították a reduktív eliminációt követő  $\text{C}(\text{sp}^2)\text{-C}(\text{sp}^3)$  kapcsolt Pd(II)-komplexet (**V**). Amennyiben az aril-halogenid másik *orto* pozíciójában is H atom volt (vagyis  $\text{R} = \text{H}$ ), úgy egy további C-H aktiválás – oxidatív addíció – reduktív elimináció (7. ábra, **III-V**) lépéssorozattal kétszeres alkilezést is megvalósíthattak. A norbornént (**13**) így nevezhetjük az aromás vegyület C-H aktiválását tekintve egy *orto*-irányító csoportnak (angolul *ortho*-directing group, DG) és formálisan az aromás *ipszo*-szén átmeneti védőcsoportjának. A  $\beta$ -szén eliminációs lépéssel vagy másnéven kilökődéssel, mely a karbopalladálás fordított folyamatának tekinthető, a norbornén (**13**) lehasad és a koordináció megszűnésével egy  $\text{Ar-Pd-X}$  komplex marad hátra (7. ábra, **VI**).<sup>70,82</sup> A norbornén (**13**) kilökődése kedvező folyamat, mivel az *o*-alkil-csoportok megjelenésével egyre zsúfoltabb komplexhez jutunk. A reakció végén a norbornén (**13**) visszanyerhető, és a mechanizmus alapján is katalitikusnak mondható, azonban a karbopalladálás egyensúlyi reakció mivolta miatt a nagyobb mennyiség hozzáadása szükségesnek bizonyult. A keletkezett aril-palládium(II)-komplex számos úton reagálhat tovább, mely kiváló lehetőséget biztosít moduláris szintézisek elvégzéséhez. A reakciómechanizmus utolsó fázisában a hagyományos C-C keresztkapcsolási reakciók (pl.: Heck, Sonogashira, Suzuki) közül választhatunk az *ipszo*-szén funkcionálizálására (7. ábra, **VII**).<sup>83-89</sup>

#### 4.2.2. Közvetlen C-H aktiválás

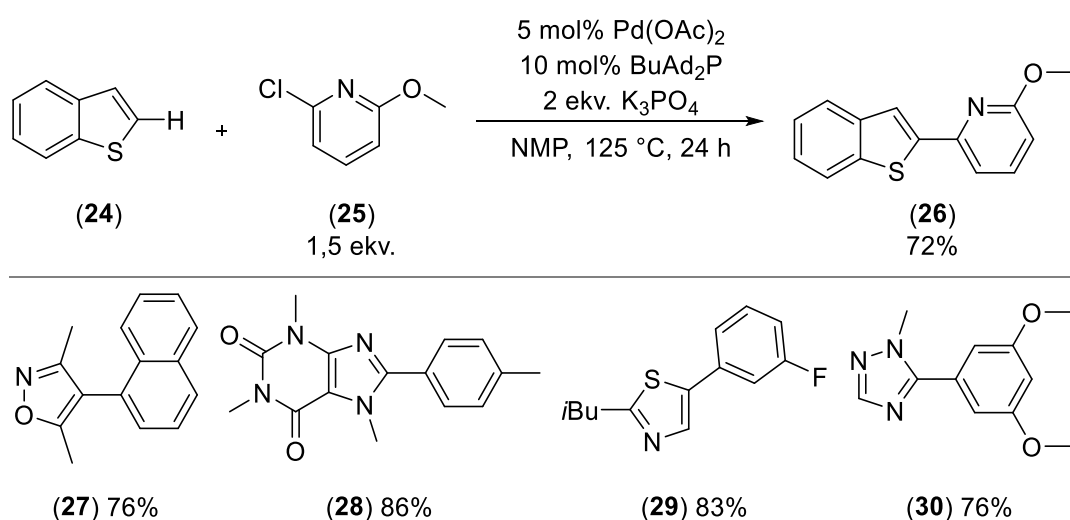
A közvetlen C-H aktivás esetén az aromás vegyület előzetes funkcionálizálására nincs szükség, és a C-H kötést funkciós csoportnak tekintve vihetjük azt C-C kapcsolási reakcióba.<sup>90,91</sup> Az elnevezés gyűjtőfogalma ezen átalakításoknak, de mechanizmusaik eltérnek egymástól. A direkt C-H aktiválás mechanizmusai alapján 3 csoportot különböztetünk meg a katalizátor oxidációs számváltozásai alapján, úgy, mint Pd(0)-Pd(II) kapcsolás, Pd(II)-Pd(IV) kapcsolás és a Pd(II)-Pd(0) kapcsolás.<sup>92</sup>

A irodalmi leírások nagy többsége a Pd(0)-Pd(II) ciklusra építi fel szintetikus eljárásait.<sup>93</sup> A reakció első lépésében – a keresztkapcsolási reakciókhoz hasonlóan – a Pd(0) egy oxidatív addíciós lépésben beékelődik a C-X kötésbe és palládium(II)-komplex keletkezik (9. ábra, **I**). A magasabb oxidációs állapotú komplex képes a másik aromás vegyület  $\pi$ -rendszerének megbontására, és az C-H kötés hasítására. Egy palladálási lépés során Pd(II) intermedier keletkezik, mely mind a két aromás rendszerhez kovalens módon kapcsolódik (**II**). A palladálást és a C-H aktiválást általánosságban nem lehet tárgyalni, mivel egy szerteágazó, a kiindulási anyagoktól és katalitikus rendszerektől függő, több lehetséges mechanizmust magába foglaló lépés. A ciklus utolsó (**III**), reduktív eliminációs lépésével megkapjuk a C-C kapcsolt termékünket, és a palládium visszatér kezdeti 0 oxidációs állapotú formájába.



9. ábra. Direkt C-H aktiválás, Pd(0)-Pd(II) ciklus.

A Pd(0)-Pd(II) direkt C-H arilezési reakciókban lehetőség van aromás halogenideket elektronban gazdagabb heteroaromás rendszerekkel kapcsolni,<sup>94-106</sup> amely esetekben a C-H aktiválás jellemzően az aromás elektrofil szubsztitúció lépései szerint megy végbe. DAUGULIS és munkatársai publikálták elektronban gazdag öttagú és kondenzált gyűrűs vegyületek arilezési reakcióját (10. ábra).<sup>107</sup> A heteroaromás vegyületeket 5 mol% palládium(II)-acetát, 10 mol% foszfán ligandum és feleslegben vett kálium-foszfát bázis hozzáadása mellett sikerrel arilezték. A reakciót *N*-metil-2-pirrolidon (NMP) oldószerben, 125 °C-on 24 órán át végezték. Az eljárással jó és kiváló termeléssel izolálták a *C*2-metoxipiridilezett benzotiofént (**24**), kapták meg a (**28**) tolilezett purinvázis koffein-származékot és *C*5 pozícióban 2,5-dimetoxifenil-csoporttal szubsztituálták az 1-metil-1*H*-1,2,4-triazolt (**30**). Regioszelektivitási problémába nem ütköztek, mivel sok esetben csak egy aromás C-H kötést tartalmazott a molekula, illetve az elektronikus irányítási szabályok alapján egy termék keletkezése volt kedvező.

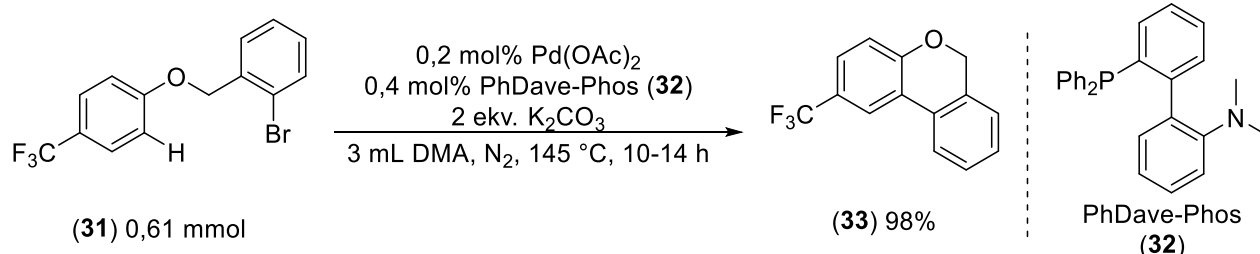


10. ábra. Heteroaromás vegyületek palládiumkatalizált közvetlen C-H arilezése.



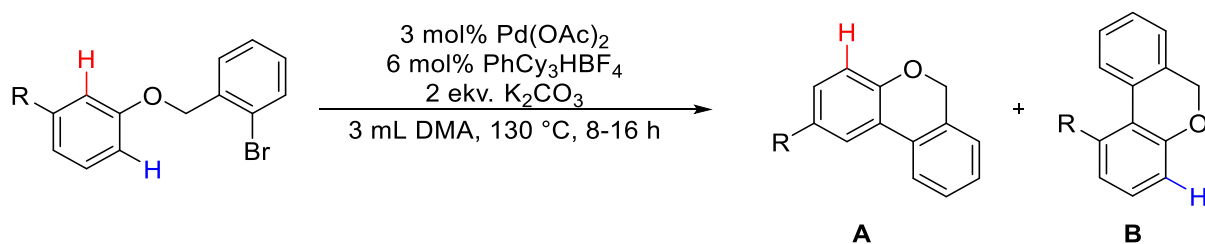
Az irodalomban az elektronban gazdag heteroaromás vegyületeken túl számos példát találhatunk karboaromás vegyületek direkt C-H aktiválási reakciójára. Sok esetben a kapcsolt termékek szubsztituensei között megtalálhatunk elektronszívó funkciós csoportokat is, ami felvetette, hogy a C-H hasítása nem feltétlenül a Wheland-intermedieren keresztül történik, és kevésbé múlik az aromás nukleofilicitásán.<sup>90,108</sup> A jelenségek leírására további mechanisztikus vizsgálatok szükségességét érezték, és számos újabb elméletet állítottak fel, úgy, mint  $\sigma$ -kötés metatézis,<sup>109-111</sup> a Heck-típusú (formális  $\beta$ -hidrid elimináció),<sup>98,100,112,113</sup> oxidatív C-H beékelődés,<sup>110,114-116</sup> vagy az összehangolt metallálás-deprotonálás (angol: concerted metallation-deprotonation, CMD).<sup>108</sup> Több elmélet esetén a számítások ellentmondásosak voltak, de az összehangolt metallálás-deprotonálás egy széleskörű leírást tett lehetővé, ami így a későbbiekben elfogadottá vált.

A terület jeles kutatója, K. FAGNOU és munkatársai, a közvetlen C-H aktiválási reakciókat szubsztituált benzolszármazékok intramolekuláris ciklizálásán keresztül vizsgálták. Többek között megállapították, hogy a 4-trifluormetilfenil-2'-brómbenzil-éter (**31**) palládiumkatalizált reakcióban 2-(trifluormetil)-6*H*-benzo[*c*]kroménné (**33**) alakítható 98% termelés mellett (11. ábra).<sup>117</sup> A C-C kapcsolat elvégzéséhez figyelemre méltóan kis mennyiségű, 0,2 mol% palládium(II)-acetát katalizátorra, 0,4 mol% PhDave-Phos (**32**) ligandumra (TON = 500) és 2 ekvivalens kálium-karbonát bázisra volt szükségük. A kapcsolást DMA oldószerben nitrogén atmoszféra alatt, 145 °C-on végezték, és egy éjszakan át történő kevertetést követően a termékeket oszlopkromatográfiás tisztítással izolálták.



11. ábra. Intramolekuláris közvetlen C-H aktiválás.

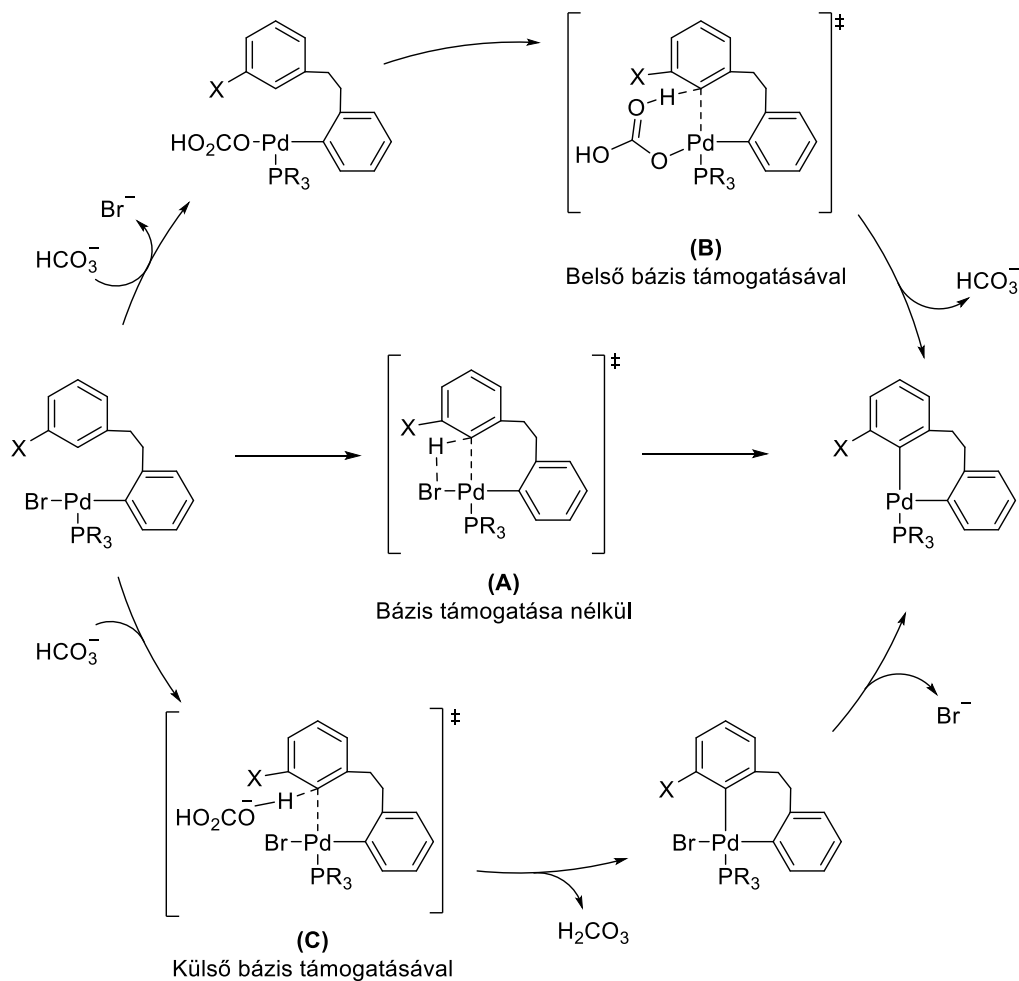
A ciklizációs reakciót számos szubsztrátra kiterjesztették és tanulmányozták a vegyületek reaktivitását. A *meta*-szubsztituált aril-2-brómbenzil-éterek átalakítása során nagy figyelmet kapott a regioszelektivitás kérdésének megválaszolása (1. táblázat).<sup>118</sup> A reakció kivitelezéséhez ezúttal is palládium(II)-acetát katalizátort használtak, ligandumnak triciklohexil-foszfánt, bázisnak kálium-karbonátot választottak. A reakciót <sup>1</sup>H NMR mérésekkel követték, és a reakciót a teljes konverzió eléréséig 130 °C-on DMA oldószerben kevertették. Megállapították, hogy két termék keletkezik, a két lehetséges *orto*-helyzetű H hasításán és az azt követő ciklizáción keresztül. A termékek aránya az R szubsztituens és az X halogenid változtatásával is módosult. Általánosságban elmondható, hogy a C-H aktiválás a sztérikusan kedvezőbb, a kevésbé zsúfolt C6 (R-hez képest *para*) pozícióban valósul meg, így az **A** terméknek kedvezve (1. táblázat, 1-4 sor). Az elektronszívó CF<sub>3</sub> (**38**), COOCH<sub>3</sub> (**39**) és NO<sub>2</sub> (**40**) jelenlétében tulajdonképpen szintén csak az **A** termék keletkezett (1. táblázat, 5-7 sor). Azonban (**41**) klór szubsztituens esetén a szelektivitás jelentősen leromlott **A**:**B**=3:1 és érdekes módon (**42**) fluor estén a szelektivitás teljesen megfordult (**A**:**B**=1:4, (1. táblázat, 8-9 sor).



#	R	A:B arány	
1	<i>i</i> Pr ( <b>34</b> )	>30	1
2	<i>i</i> Bu ( <b>35</b> )	>30	1
3	OMe ( <b>36</b> )	10	1
4	Me ( <b>37</b> )	15	1
5	CF <sub>3</sub> ( <b>38</b> )	>30	1
6	COOMe ( <b>39</b> )	>30	1
7	NO <sub>2</sub> ( <b>40</b> )	>30	1
8	Cl ( <b>41</b> )	3,2	1
9	F ( <b>42</b> )	1	4,3

1. táblázat. *Meta*-szubsztituált aril-2-brómbenzil-éterek ciklizálásánál tapasztalt regioizomerek arányának alakulása.

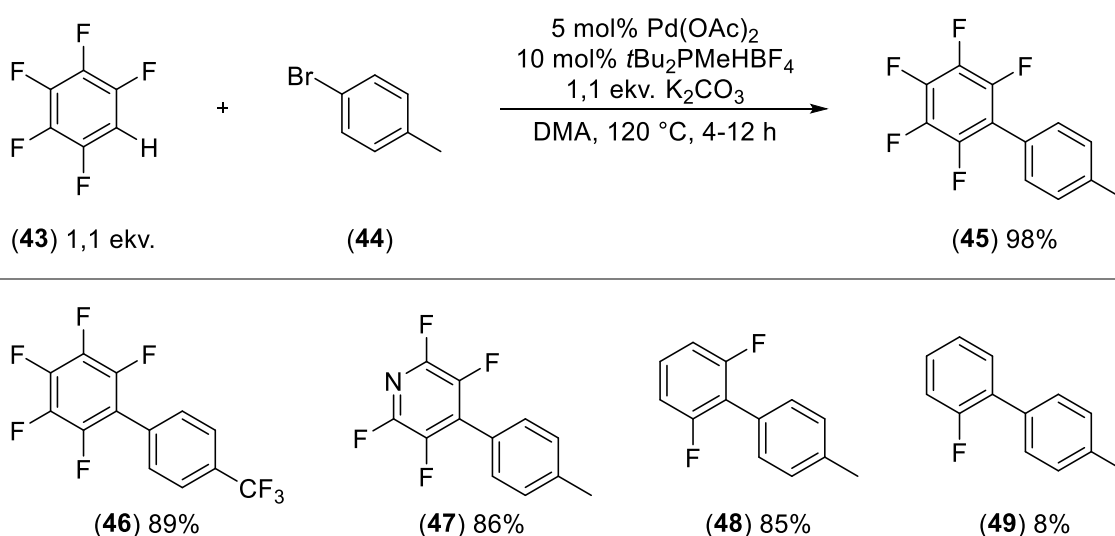
A reaktivitás értelmezésére több kutatócsoport is vállalkozott. Hasonló kémiai átalakítások mellett DFT számítások segítségével próbáltak a kérdésekre magyarázatot adni.<sup>108,119</sup> A kvantumkémiai számítások alapján olyan koncertikus folyamatokat feltételeztek (CMD), ahol a C-H kötés hasadása és a palladálás egy lépésben megy végbe.



12. ábra. Az összehangolt metallálás-deprotonálás (CMD) lehetséges útjai.

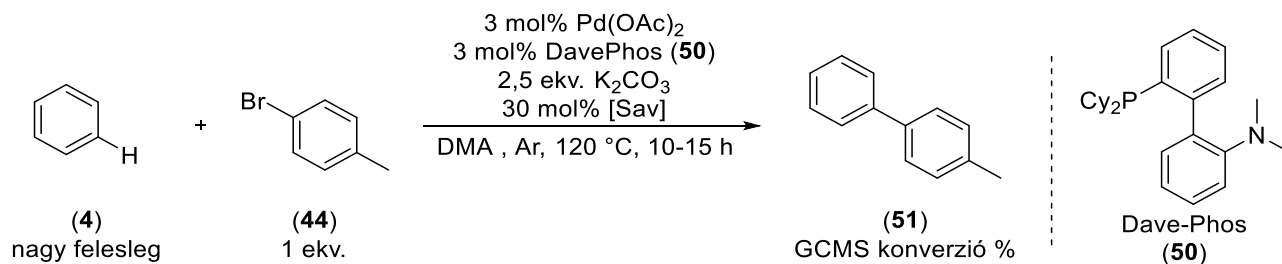
Feltételezték, hogy a C-H aktiválás során a hozzáadott bázis fontos szerepet tölt be, így több lehetséges reakcióút energetikáját hasonlították össze (12. ábra).<sup>120</sup> Három eset képzelhető el: **A**) A bázis támogatása nélküli átmeneti állapot (TS gázfázis, X = H, 37, kcal/mol), **B**) a Br<sup>-</sup> anion cseréjét követő intramolekuláris metallálás-deprotonálás (TS gázfázis, X = H, 19,8 kcal/mol), **C**) bimolekuláris metallálás-deprotonálódás, melyben a fő szerepet a nemkoordinált bázis játssza (TS gázfázis, X = H, 15,0 kcal/mol). A számítások alapján ez utóbbi (**C**) folyamat átmeneti állapotához rendelhető a legkisebb szabadentalpia-különbség, így ezt tartották a legvalószínűbb útnak. Az X = F jelenlétében a gát tovább csökken. Feltételezhetően az átmeneti állapotban a bázis és az aromás konformációja fontos szerepet játszik a térbeli hozzáférhetőségben, valamint, a F atomok jelenléte miatt, a szomszédos C-H növekedő savassága szintén irányítja a szelektivitást.

Ezen mechanizmus elméletek alapján valósították meg polifluorozott szubsztituált (hetero)aromás származékok aromás-halogenidekkel (Cl, Br, I) történő C-C kapcsolási reakcióját (13. ábra).<sup>121,122</sup> Az intermolekuláris palládiumkatalizált direkt C-H aktiválás körülményei hasonló volt az előzőkéhez: 5 mol% palládium(II)-acetát katalizátor, 10 mol% di(*terc*-butil)-metil-foszfán ligandum, kálium-karbonát bázis és DMA oldószer. A pentafluorbenzol (**43**) és a 4-brómtoluol (**44**) reakciója során a kapcsolt (**45**) terméket 98% termelés mellett izolálták. Hasonló módon, a 4-trifluorometilfenillel kapcsolt (**46**) terméket 89%-kal, és az 1,2,5,6-piridil analógot 86% (**47**) termeléssel kapták meg. Látható tehát, hogy az elektronhiányos aromás vegyületek C-H aktiválása nem okozott nehézséget. A módszer alkalmazásával 1,3-difluorbenzolt a 2-es pozícióban kapcsolták 1-bróm-4-metilbenzollal (**48**). A szubsztituenshatás vizsgálatának szempontjából izgalmas eredményt jelentett a fluorbenzol regioszelektív C-H aktiválási reakciója, amely csökkent reaktivitást mutatott, a kapcsolt terméket (**49**) mindösszesen 8% termeléssel izolálták. Az említett tapasztalat általánosnak mondható, tehát a C-H aktiválás során a F melletti C-H hasítása valósulhat meg. A reakció során a F atomok számának növelésével a reakció jellemzően felgyorsul, míg a vegyület nukleofilisége csökken, így nem merül fel az elektrofil aromás szubsztituáció lehetősége, hanem ehelyett egy összehangolt metallálás-deprotonálódás (CMD) valószínűbb. Amennyiben a F atomok számának növeléssel több megfelelő C-H is rendelkezésre állt az aromáson, úgy bi- és triszubsztituált termék is keletkezett.



13. ábra. Polifluorarilek intramolekuláris arilezési reakciója palládiumkatalizált C-H aktiválás útján.

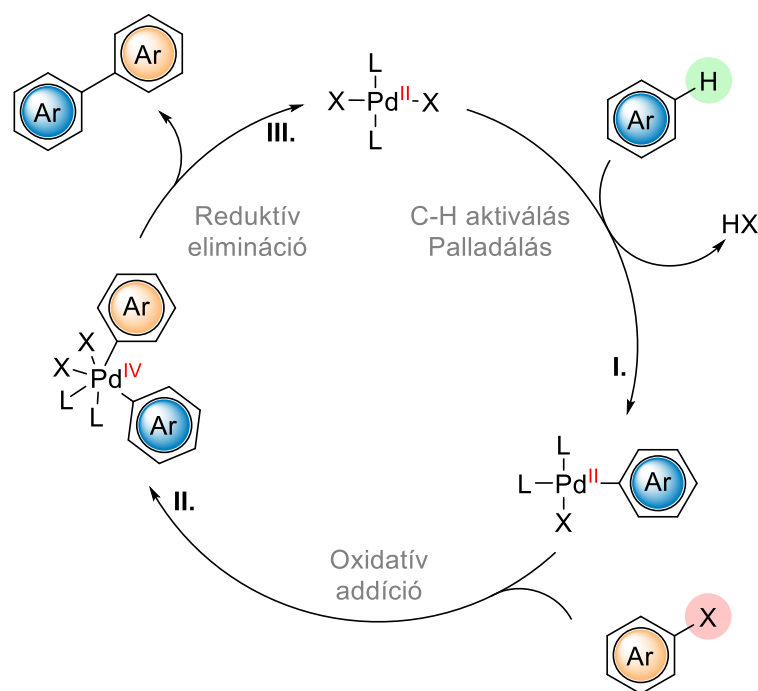
A fluortartalmú aromás vegyületek C-H aktiválása mellett sikerrel megvalósították bifenilek szintézisét aril-bromid és benzol (**4**) felhasználásával (2. táblázat).<sup>123</sup> Észben tartva a bázisok fontos szerepét, a reakció-mechanizmus (12. ábra, **B** és **C**), számos eshetőségét vizsgálták meg. A reakciót 3 mol% palládium(II)-acetát, 3 DavePhos (**50**) foszfán ligandum, 2,5 ekvivalens bázis, DMA oldószer jelenlétében 120 °C-on végezve, csak nyomnyi kapcsolt termék (**51**) keletkezését tapasztalták (2. táblázat, 1.). A palládium(II)-acetátot palládium(II)-pivalátra cserélve 13%-os konverziót állapítottak meg (2. sor), míg ha a pivalát aniont a bázissal juttatták a rendszerbe, úgy 65% termék képződését határozták meg (4. sor). A reakcióelegyből vett minta GC-MS vizsgálata rávilágított, hogy a kívánt termékkel együtt megjelent a tolit-bromid (**44**) homokapcsolt terméke is, ami arra utal, hogy a feleslegben vett bázis beleszól a katalitikus ciklusba. Ennek vizsgálatára segéd-katalizátorként különböző savakat mértek 30 mol% mennyiségben, a reakcióelegyben oldhatatlan kálium-karbonát bázishoz (5-9. sor). Míg az ecetsav, a propionsav és a 2-metilpropionsav hozzáadása nem eredményezett hatékonyabb átalakulást (5-7. sor), addig 30 mol% pivalinsav jelenléte mellett 100%-os konverziót értek el. A reakcióelegyből a kapcsolt bifenilt (**51**) 82% termelés mellett izolálták. A karbonsav sztérikus igényét tovább növelve 1-adamantil-karbonsav már nem biztosította a kiváló hozamot (8. sor).



#	[Pd]	Bázis	Sav	GC-MS konverzió %
1	Pd(OAc) <sub>2</sub>	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	-	<5
2	Pd(OPiv) <sub>2</sub>	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	-	13
3	Pd(OAc) <sub>2</sub>	KOAc	-	21
4	Pd(OAc) <sub>2</sub>	KOPiv	-	65
5	Pd(OAc) <sub>2</sub>	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	AcOH	20
6	Pd(OAc) <sub>2</sub>	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	EtCOOH	14
7	Pd(OAc) <sub>2</sub>	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	<i>i</i> PrCOOH	32
8	Pd(OAc) <sub>2</sub>	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	<i>t</i> BuCOOH	100 (82% termelés)
9	Pd(OAc) <sub>2</sub>	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	1-AdCOOH	60

2. táblázat. A hozzáadott savak (30 mol%) hatása a benzol (**4**) C-H aktiválására.

A reakció mechanizmusának megértése érdekében kompetitív vizsgálatokat végeztek, így benzolhoz anizolt vagy fluorbenzolt adva vizsgálták a termékeloszlást. Azt tapasztalták, hogy a C-H aktiválás során a reaktivitási sorrend a fluorbenzol, benzol (**4**), és metoxi-benzol (**88**) irányban csökken, a termékarány a következőként alakult: FPh : PhH = 11:1; PhH : MeOPh = 2:1. Ennél fogva az elektrofil aromás szubsztitúciót ebben az esetben is kizárták. A fluorbenzol és az anizol C-H aktiválása összességében nem volt regioszelektív, *orto*, *meta* és *para* termékek is keletkeztek 22:53:25 és 22:3:1 arányban, ami szintén az irányítás hiányát jelzi. Kvantumkémiai számításokkal vizsgálva a pivalát anion hatását megállapították, hogy a palládium belső koordinációs szférájából a bromid ion lecserélődhet pivalátra. A belső hidrogén-karbonát bázissal támogatott átmeneti állapothoz képest (12. ábra, **B**), a pivalát anion jelenlétében alacsonyabb energiájú TS jöhet létre.

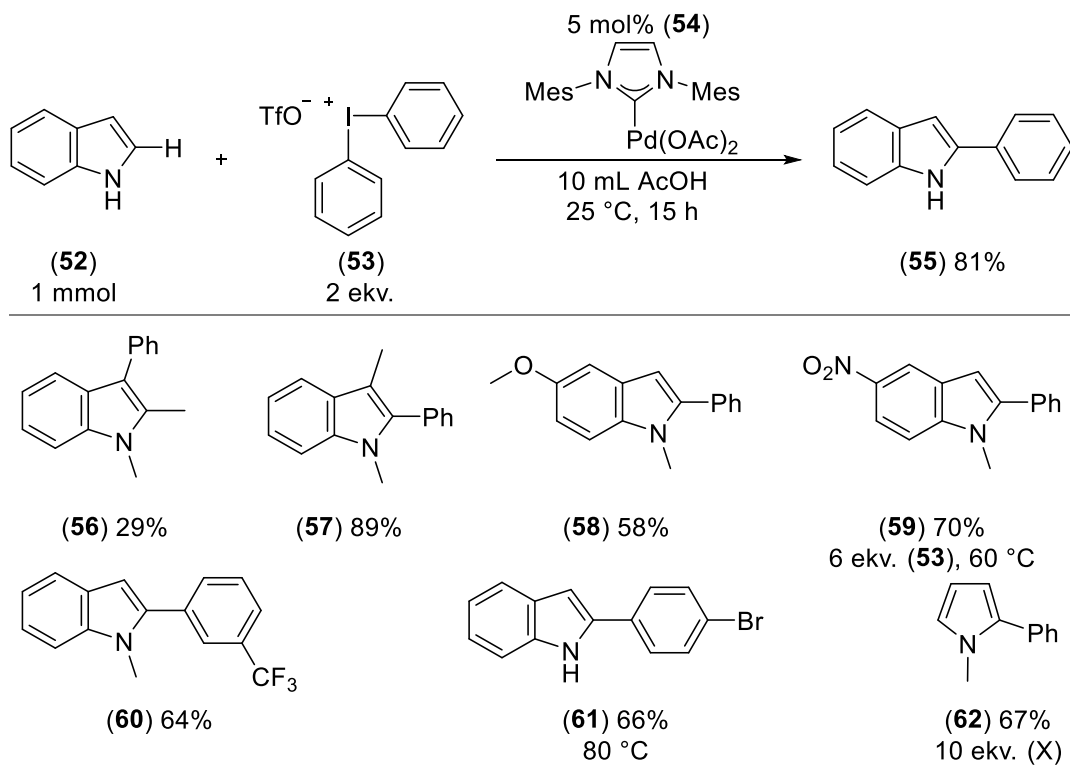


14. ábra. Direkt C-H aktiválás, Pd(II)-Pd(IV) ciklus.

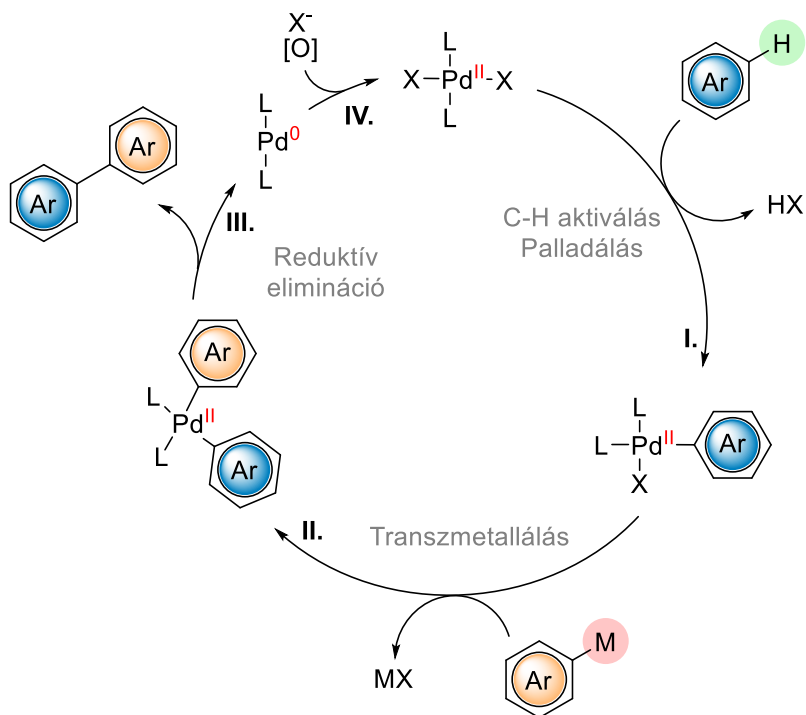
Mint ahogy azt már az előzményekből láttuk, az elektronhiányos palládium(II)-katalizátorok részt vesznek az aromás rendszer C-H kötésének hasításában. Ezt kihasználva újabb reakciókat fedeztek fel, aminek köszönhetően a témakör a C-H aktiválás egy önálló ágává nőtte ki magát (14. ábra). A Pd(II)-Pd(IV) ciklus esetén jellemzően a C-H kötés hasításával indul a ciklus (I.), majd ezt követően történik meg a Pd(II)-komplex oxidatív addíciója az aril-halogenidre (II.). A reakció záró lépése ezúttal is a reduktív elimináció (III.), ami a kezdeti 2-es oxidációs állapotú komplexet adja. A reakció előnye a Pd(0) katalizált reakciókkal szemben, hogy a fém palládium kicsapódással járó aktivitásvesztés elkerülhető, sok esetben nem szükséges a ligandum adagolása, a magas hőmérséklet, és inert technika alkalmazására sem.

M. SANFORD és munkatársai indol- és pirrolszármazékok palládiumkatalizált direkt arilezési reakcióját vizsgálták, melyben hipervalens jódvegyületeket alkalmaztak arilezőszerként (15. ábra).<sup>124</sup> A reakció katalizátoraként több palládium(II)-vegyületet is kipróbáltak. Az tapasztalták, hogy a palládium(II)-acetát esetén 25 °C-on ecetsav oldószerben 5 perc alatt 49%-os konverzió érhető el, de a gyors reakció ellenére a reakció megállt. A legjobb eredményeket az (54) IMes karbénligandummal komplexált palládium(II)-acetát katalizátorral érték el. Az optimális reakciókörülményeket alkalmazva reagáltattak indolt (52) 2 ekvivalens difeniljodónium-triflúoráttal (53), mely 81% termeléssel adta a 2-fenil-1*H*-indolt (55). A reakció regioszelektívnek bizonyult, ellenben az aril-halogenidekkel elvégzett arilezéssel.<sup>105</sup> Nem tapasztalták az *N*-arilezett termékek keletkezését és *C3*-arilezés is csak kis mértékben valósult meg (max. *C2*:*C3* = >20:1). Ezzel összhangban, a 2-metil-*N*-metilindol közvetlen arilezése is kedvezőtlen volt, 29% termeléssel kapták a kapcsolt (56) vegyületet. A szerzők azt feltételezték, hogy a reakció során a *C3*-palladálást követően egy gyors 1,2 palládium migráció után történik meg a reduktív elimináció. A *C3* pozícióban elhelyezett metilcsoport (57) azonban nem gátolta a reakció végbemenetelét. Az arilezési reakciót elektronszállító, 5-MeO-csoporttal (58) és elektronszívó NO<sub>2</sub> (59) csoport jelenlétében is elvégezték, és jó termeléssel kapták a fenilezett indolszármazékokat. Ezen túlmenően bemutatták, hogy a beépített aril gyűrű 3-CF<sub>3</sub> és

4-Br (**60**, **61**) szubsztituenseit is tolerálja a katalitikus rendszer, a vegyületeket sorra 64% és 66% termeléssel izolálták. Az *N*-metilpirrol direkt arilezési reakciója 67%-kal eredményezte a kívánt terméket (**62**).



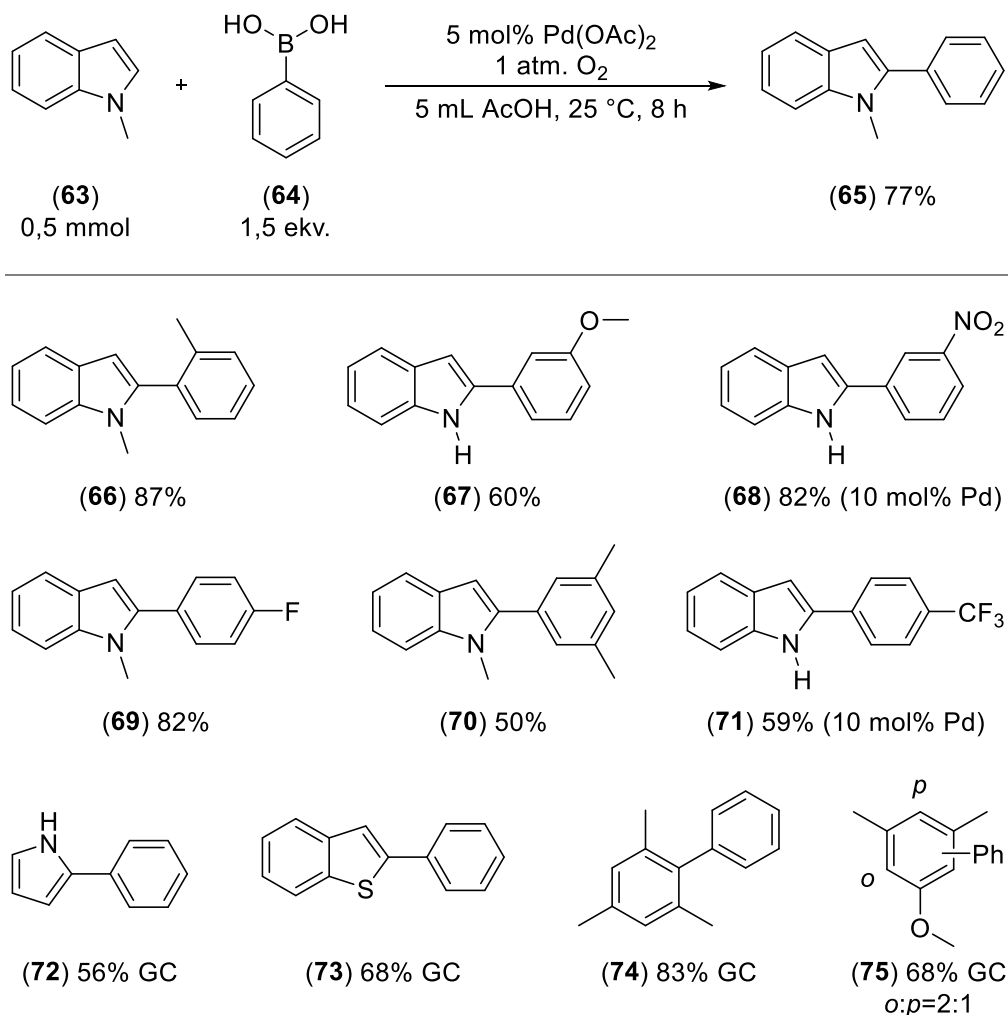
15. ábra. Indol- és pirrolszármazékok C2 közvetlen arilezése diariljodóniumsók felhasználásával.



16. ábra. A C-H aktiválás mechanizmusa Pd(II)-Pd(0) ciklus esetén.

A közvetlen C-H aktiválás harmadik típusában, a katalizátor Pd(II)-Pd(0) ciklusban vesz részt (16. ábra).<sup>125,126</sup> A mechanizmus jellemzően egy C-H aktiválási lépéssel indul (**I.**), majd a képződött Pd(II)-intermedierre transzmetallálással kerül a kapcsolandó szerves részlet (**II.**). A redukív eliminációs lépéssel a kapcsolt termék lehasad és egy Pd(0)-komplexhez jutunk (**III.**). Ezen a ponton látható, hogy sztöchiometrikus mennyiségű oxidálószerre van szüksége a katalizátor-rendszernek, hogy a Pd(0) oxidálódjon és a Pd(II)-komplex keletkezésével a katalitikus ciklus újraindulhasson (**IV.**). Ilyen terminális oxidálószerként leggyakrabban réz(II) sókat és a levegő oxigénjét használták.

Z.-J. SHI és munkatársai széleskörűen vizsgálták indolok és *N*-védett indolszármazékok közvetlen arilezési reakcióját (17. ábra).<sup>127</sup>



17. ábra. Aromás és öttagú heteroaromás rendszerek C-H kapcsolása fenil- és aril-bórsavakkal.

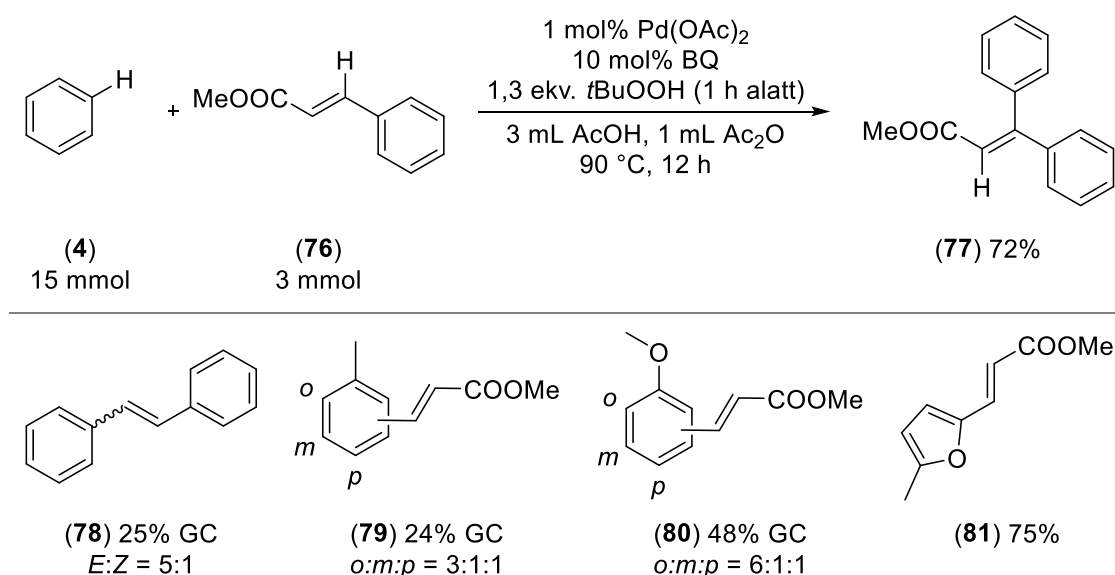
A C-H aktiválás egyik újdonságaként bemutatták, hogy intermolekuláris reakcióban öttagú heterociklusok közvetlenül kapcsolhatók a transzmetallálást követően fenil-bórsavval (**64**). A reakciókörülmények optimalizálása után megállapították, hogy a *N*-metilindol (**63**) 5 mol% palládium(II)-acetát katalizátor jelenlétében készségesen reagál a feleslegben hozzáért fenil-bórsavval (**64**), és szelektíven a (**65**) C2-fenilezett terméket eredményezi 77% termeléssel. A reakciót egyszerűen ecetsavban (mely sok esetben a C-H aktiválás egyik kedvező oldószere) oxigén atmoszférában szobahőmérsékleten végezték. Habár a szelektivitást a szerzők nem indokolták, megjegyezték, hogy *N*-acetyl védőcsoport jelenlétében a reakció hatékonysága nagymértékben csökkent. A kapcsolás során nagyobb problémát jelentett az aromás bórsav palládiumkatalizált

homokapcsolása. A reakciót kiterjesztették számos indolszármazék arilezésére, hogy megvizsgálják az elektronküldő és elektronszívó csoportok, valamint a szterikus effektusok hatását. Így megvalósították *N*-metilindol 2-metilfenilezését (**66**) 87%, és 3-metoxifenilezését (**67**) 60%, 4-fluorfenilezését 82% (**69**) és 3,5-dimetilfenilezését (**70**) 50% termeléssel. 10 mol% katalizátort használva a 3-nitrofenillel (**68**) és 4-trifluormetilfenillel (**71**) kapcsolt származékok 82% és 59% termeléssel állíthatók elő. Elvégezték pirrol, benziofén fenilezését (**72**) 56% és (**73**) 68%-kal (GC konverzió). Meztitlén és 1-metoxi-3,5-dimetilbenzol közvetlen fenilezési reakcióját csak trifluorecetsav (TFA) oldószerben és 1 ekv.  $\text{Cu}(\text{OAc})_2$  oxidálószer alkalmazásával tudták megvalósítani, és utóbbi esetben a lehetséges *orto* és *para* regioizomerek 2:1 arányban keletkeztek.

#### 4.2.3. Fujiwara–Moritani-reakció

A Fujiwara–Moritani-reakció során alként és aromás vegyületet kapcsolunk össze az aromás C-H aktiválásán keresztül. A reakció magába foglalja az alkének keresztpakolási reakcióiból ismert reaktivitást és az C-H közvetlen hasításának lehetőségét. A katalitikus ciklus fenntartásához oxidálószer jelenlétére van szükség, így az irodalomban az oxidatív Heck-reakciók közé sorolják.

A benzol (**4**) és a sztirol (**173**) palládium(II)-klorid és -acetát komplexének reakcióját Y. FUJIWARA és I. MORITANI kezdte el vizsgálni 1967-ben.<sup>128-130</sup> Később a reakciót kiterjesztették szubsztituált aromás és heteroaromás vegyületekre, és a sztöchiometrikus (kezdetben réz(II)-acetát, később ezüst és mangán sók, levegő oxigéntartalma, peroxidok vagy más szerves mint pl. benzokinon és származékai) oxidálószer hozzáadásával palládiumra nézve katalitikussá tették a ciklust.<sup>131,132</sup> A C-C kapcsolási reakció elvégzéséhez az aromás származékot minden esetben nagy feleslegben, esetlegesen oldószerként használták fel. A katalitikus oxidatív C-H aktiválás egy későbbi, fejlettebb reakció-körülményeit és kiterjesztett lehetőségeit mutatja be az alábbi 18. ábra.<sup>133</sup>



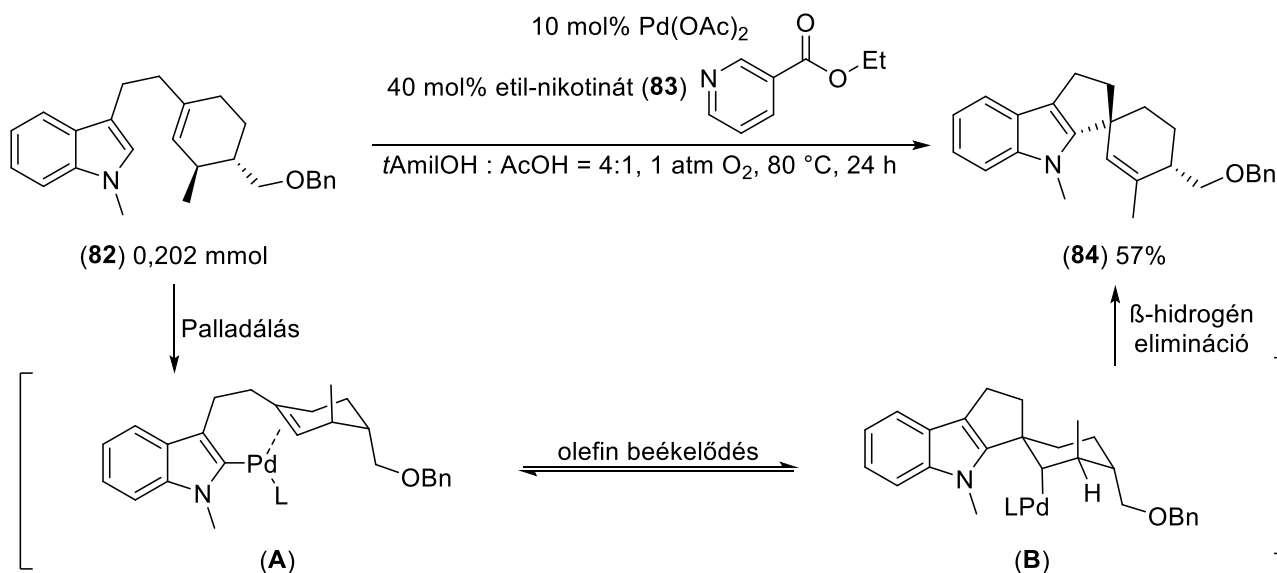
18. ábra. A katalitikus Fujiwara–Moritani-reakció és egy kései példája.<sup>134</sup>

Az oxidatív intermolekuláris alkenilezés kivitelezéséhez FUJIWARA és munkatársai a kiindulási anyagok függvényében több különböző reakciókörülményt is megadtak, azonban ezek nagyon hasonlóak egymáshoz. A C-H kötés hasításához palládium(II)-acetát katalizátorra és 1,4-benzokinonból (BQ) valamint *terc*-butil-hidroperoxidból álló oxidálószer-keverékre volt szükségük.



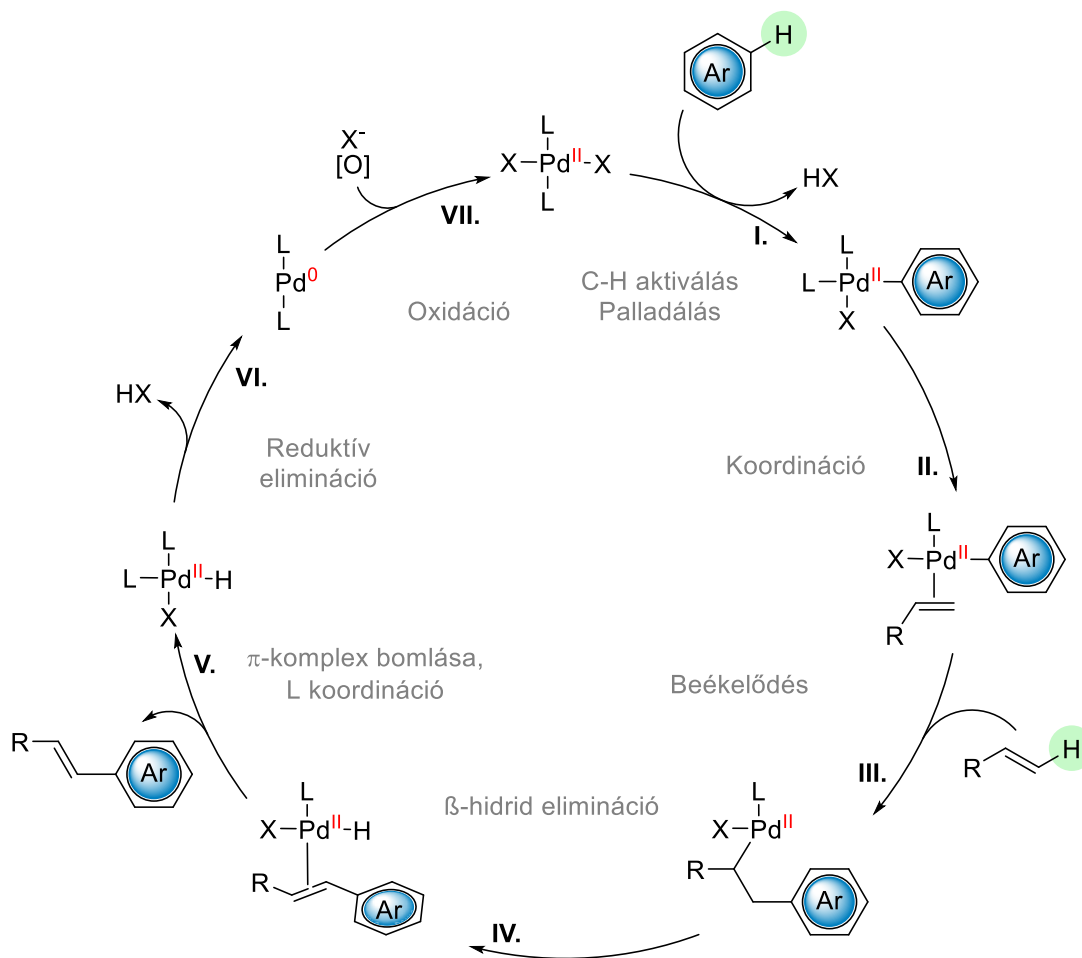
A reakciót 90 °C-on, 12 órán kevertették. Több esetben, így benzol (**4**) és fahéjsav-etilészter (**76**), valamint 2-metilfurán és metil-akrilát (**11**) kapcsolási reakciójából szelektíven egy termék keletkezett jó termeléssel (**77**, 72% és **81**, 75%). Azonban a reakció hátránya, hogy a C-H aktiválás alanyai, az aromás vegyületek (benzol (**4**), toluol (**133**), anizol (**88**)) részéről nem tapasztaltak regioszelektivitást és így az elektronikus irányítási szabályoknak megfelelő arányú termékelegyeket kaptak (**78-80**). Az efféle jellemző reaktivitást későbbi kutatásokban is láthatunk.<sup>135,136</sup>

A Fujiwara–Moritani-reakció valódi szintetikus erejét a heteroaromás és kondenzált vegyületek kaszkád jellegű intramolekuláris ciklizációs reakciói adják.<sup>137-140</sup> Ezen esetekben jellemzően az öttagú, elektronban gazdag heteroaromás vegyület C-H kötésének hasítása nem jelent problémát, és a regioszelektivitási problémák sem jelentkeznek. B. M. STOLZ és E. M. FERREIRA bemutatták *N*-védett indolszármazékok intramolekuláris C2-kapcsolását.<sup>141</sup> Katalizátorként 10 mol% palládium(II)-acetátot, 40 mol% ligandumot (nikotinsav-etilészter, **83**) használtak és a katalitikus körülmények fenntartásához sztöchiometrikus oxidálószerként oxigéngázt vezettek a reakcióelegy fölé. Az eljárásukkal bemutatták a diasztereoselektív intramolekuláris ciklizálás lehetőségét (19. ábra).



19. ábra. Szubsztituált *N*-metilindol intramolekuláris diasztereoselektív Fujiwara–Moritani-reakciója.

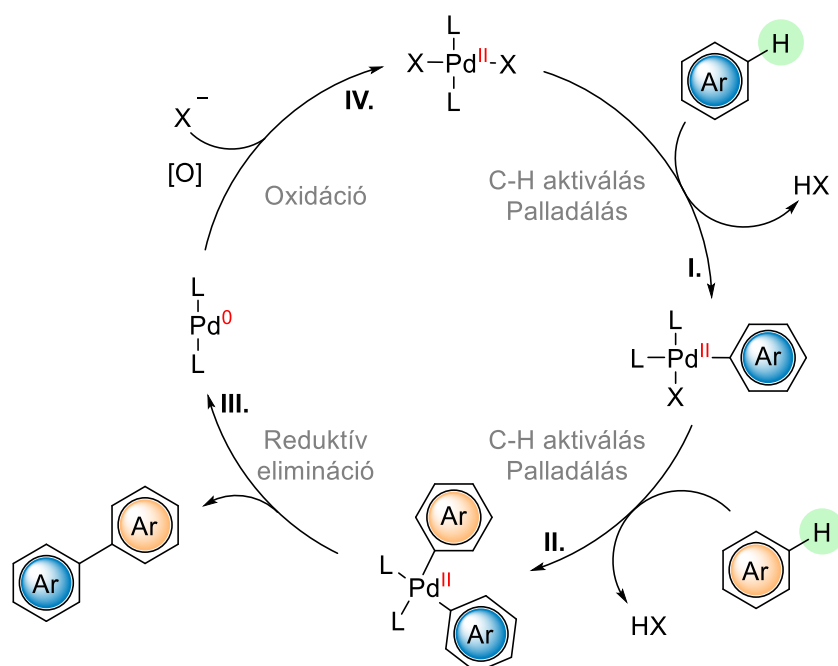
A Fujiwara–Moritani-reakció mechanizmusa a (hetero)aromás vegyület C-H aktiválási reakciójával indul (20. ábra, **I.**).<sup>142</sup> A szelektivitas és a termékeloszlások alapján jellemzően aromás elektrofil palladálás feltételezhető (melyet bizonyos esetekben migrálás követ). A keletkezett arilpalládium-komplexhez történő alkén koordinációt (**II.**) követve – a Heck-reakcióhoz hasonlóan – megtörténik a palládium beékelődése (**III.**). A keletkezett, koordinációs szférájában telített palládium-komplex a rotációs mozgások közben gyors β-hidrid eliminációs lépéssel (**IV.**), a *transz*-olefinnel képzett, palládium-hidrid π-komplexet eredményezi. Ez a komplex a következőkben elbomolva biztosítja a kapcsolás termékét (**V.**), majd a visszamaradó palládium-hidrid-komplex redukzív eliminációs lépése (**VI.**) tovább vezet a 0 oxidációs állapotú PdL<sub>2</sub> keletkezéséhez. Ezen a ponton láthatjuk, hogy a folyamat megrekedne, ha sztöchiometrikus mennyiségű oxidálószer nem lenne a rendszerben, ami elvégzi a palládium(0) oxidációját, és a keletkező Pd(II)-komplex képződésével újraindul a katalitikus ciklus (**VII.**).



20. ábra. A Fujiwara–Moritani-reakció általános mechanizmusa.

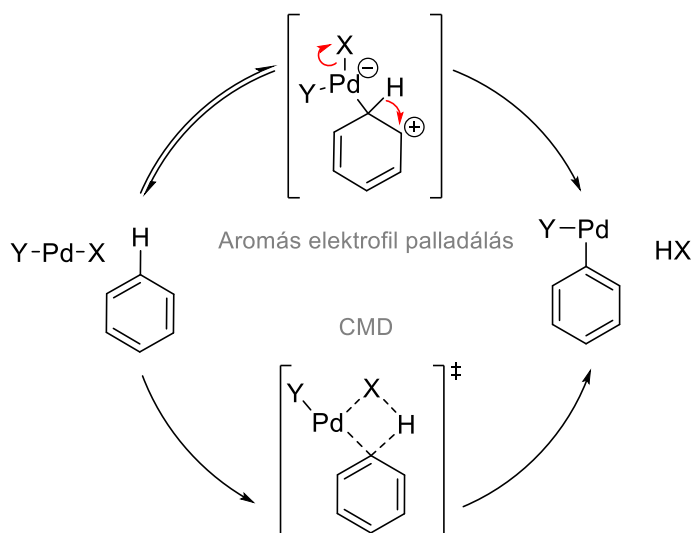
#### 4.2.4. Oxidatív kapcsolás C-H aktiváláson keresztül

A C-H aktiválás alapelvei és előnyei a kettős oxidatív kapcsolási reakciókban teljességgel kiigazán. A kapcsolni kívánt partnerek előkészítése, funkcionálizálása a C-C kötés kialakításához nem szükséges, vagyis közvetlenül használhatjuk az aromás vagy heteroaromás vegyületeket. A reakció mechanizmusa az alábbi 21. ábra alapján értelmezhető.<sup>143,144</sup> A kapcsolás mechanizmusának első lépése során, a Pd(II)-katalizátor az aromás vegyületet palladálja, és a hidrogén atom HX sav formájában távozik (**I.**). Az első C-H aktiválási lépés után keletkező aril-palládium-komplex (Ar-Pd-X, v.ö. pl.: 4.2.2 fejezet direkt arilezés mechanizmusainak **I.** lépése után keletkező komplexszel) képes további palladálási reakciót kezdeményezni (**II.**), majd a diaril-palládium-komplex reductív eliminációs lépésben való elbomlásával kilép a kapcsolt diaril-vegyület és Pd(0)-komplex keletkezik (**III.**). Megfelelő oxidálószer (Cu<sup>2+</sup>, Ag<sup>+</sup> sók, peroxidok vagy a levegő oxigénje) jelenlétében a Pd(0) oxidálódik és a képződött elektrofil Pd(II)-komplexszel újraindul a katalitikus ciklus (**IV.**). A reakció ezen a ponton sztöchiometrikus oxidálószer hozzáadását igényli a katalitikus folyamat fenntartásához.



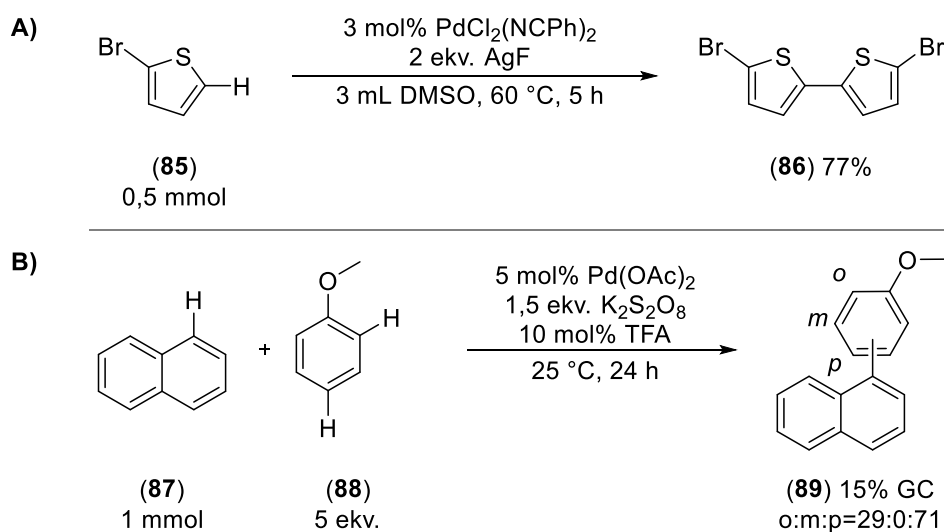
21. ábra. Kettős oxidatív C-H aktiválás útján megvalósított kapcsolat.

A katalitikus folyamat **I.** és **II.** lépése alapján sejthető, hogy eddig sok kérdés maradt válasz nélkül. Amennyiben homokapcsolási reakciót terveztünk, úgy két egyforma aromás C-H aktiválása történik meg és nem ütközünk szelektivitási problémába. Azonban eltérő kiindulási anyagokat alkalmazva, C-H keresztkapcsolás esetén, a szelektivitás kérdése nagyon fontos tényezővé válik. A mechanizmus reakciónként eltérő lehet, de jellemzően az első lépésben a nagyobb koncentrációban jelen lévő aromás vegyület C-H aktiválását követi az elektronban gazdagabb aromás vegyület palladálása (az aromás elektrofil-szubsztitúciós reakciók irányítási szabályainak megfelelően). A palladált köztitermékek megváltozott elektronikus és szterikus sajátosságai miatt elképzelhető tehát, hogy az első C-H aktiválás után egy teljes reaktivitás- és szelektivitás-inverzió történik (22. ábra).<sup>143</sup>

22. ábra. C-H aktiválás lehetséges mechanizmusai: Aromás elektrofil palladálás és összehangolt metallálás-deprotonálás (CMD).  
X = CO<sub>3</sub><sup>2-</sup>, OAc, halogenid, Y=Aril vagy X.

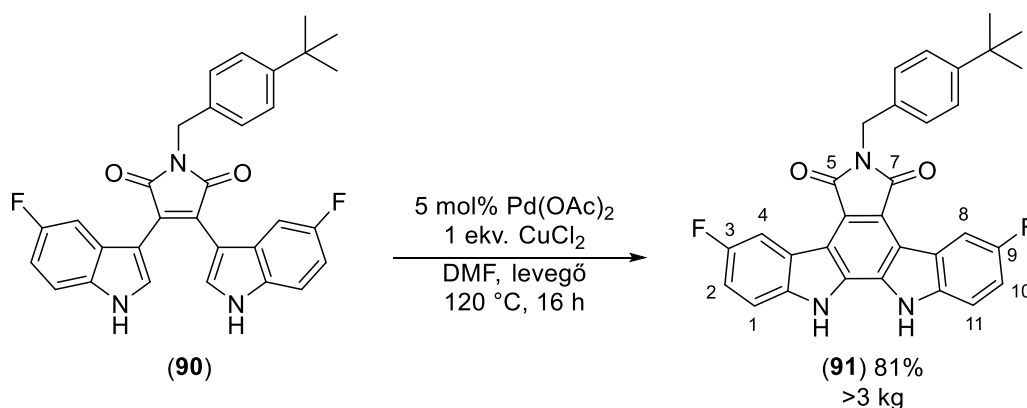
A C-H aktiválás útján megvalósított kapcsolat mechanizmusa alapján várható reaktivásokat jól tükrözik a szintetikus példák is. Független kutatások eredményeként ismerjük 2-brómtiofén (**85**) kettős oxidatív C-H homokapcsolási reakcióját (23. ábra, **A**),<sup>145</sup> valamint naftalin (**87**) és

anizol (**88**) palládiumkatalizált C-H aktiválás útján megvalósított keresztkapcsolását (23. ábra, **B**).<sup>146,147</sup> Az elektronban gazdag tioféngyűrű palladálása az irányítási szabályoknak megfelelően az egyetlen szabad  $\alpha$ -helyzetben, szelektíven valósulhat meg, így a homokapcsolással kapott ditiofént (**86**) 77% termeléssel izolálták.



23. ábra. **A)** A 2-brómtiofén homokapcsolása, **B)** A naftalin (**87**) és anizol (**88**) keresztkapcsolása oxidatív C-H aktiválás útján.

A heteroaromás vegyületekkel ellentétben a karboaromás naftalin és anizol (**88**) keresztkapcsolásása esetén (23. ábra, **B**) a két kiindulási vegyület homokapcsolása mellett, különböző regioizomerek keletkezésével is számolni kell. A kapcsolt anizol oldaláról az *orto*- és *para*-termékek aránya 29:71, míg *meta*-termék keletkezését nem mutatták ki. Összességében elmondható, hogy a számos nem kívánt reakcióút miatt a hasznos konverzió alacsony maradt.



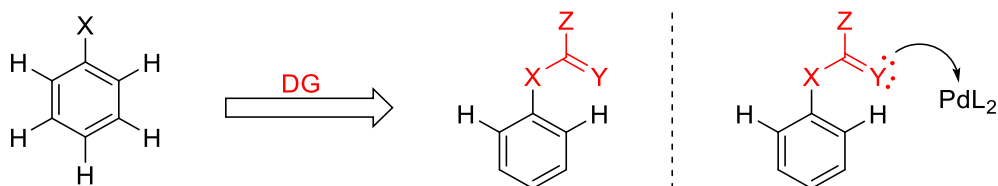
24. ábra. Ipari példa az intramolekuláris oxidatív C-H gyűrűzárás alkalmazására.

A kettős oxidatív C-H aktiválási reakciót számos heteroaromás vegyület, így furán, benzofurán, tiofén, pirrol, indol, indolizin és aromás származékok intermolekuláris kapcsolására is kiterjesztették,<sup>148-160</sup> azonban mégis – a Fujiwara–Moritani-reakcióhoz hasonlóan – elsősorban intramolekuláris gyűrűzárási reakcióként jelenik meg a szintetikus eljárásokban. A kapcsolási stratégiát alkalmazva előállítottak dibenzofurán, karbazol és kondenzált többgyűrűs heterociklusos vegyületeket.<sup>161-171</sup> A folyamat ipari jelentőségét bizonyítja a Bristol–Myers Squibb Gyógyszerkutató Intézet munkatársai által bemutatott eljárás, amely során megvalósították bisindolil-maleinimidek közvetlen oxidatív C-H gyűrűzárását és szintetizálták az indolo[2,3-*a*]pirrolo[3,4-*c*]karbazol vázú vegyületeket (24. ábra).<sup>172</sup>

A 3,9-difluor-*N*-(4-*tert*-butilbenzil) analóg (**91**) szintézisét 5 mol% palládium(II)-acetát katalizátor jelenlétében, 1 ekvivalens réz(II)-klorid oxidálószer és *N,N*-dimetil-formamid oldószer alkalmazásával hajtották végre 3 kg méretben. A tökéletes oxidáló közeg fenntartásához a csapadékos reakcióelegybe levegőt buborékolattak 120 °C-on. A 16 óra reakcióidő letelte után a zöldessárga színű terméket (**91**) leszűrték és átkristályosítással tisztították. Az előállítás célja a DNS topoizomeráz-I inhibítor tulajdonságú rebeccamycin (NSC 655649, kísérleti fázis), becatecarin (BMS-181176, fázis III.) és edotecarin (PHA-782615, fázis III.) daganatellenes antibiotikumokhoz hasonló szerkezetű molekulák előállítása volt.

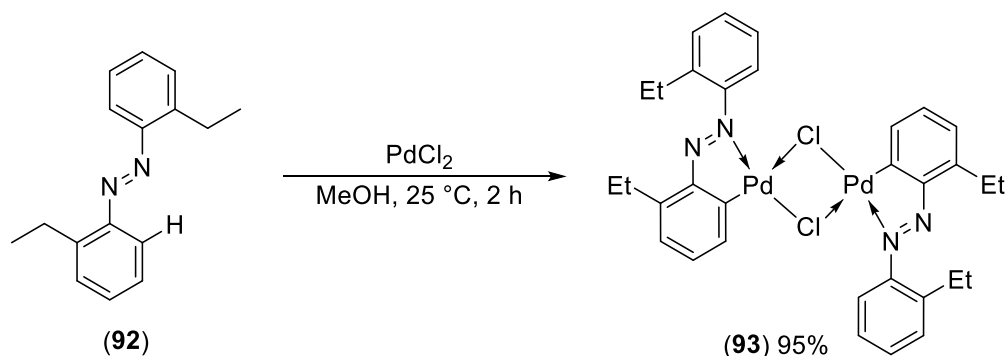
### 4.3. Irányított C-H aktiválás

Az előző fejezetekben bemutatott közvetlen C-H aktiválás és kettős oxidatív C-H aktiválás esetén láthattuk, hogy a reakciók sokszor regioszelektivitási problémákba ütköznek. Az aromás vegyületünkben számos hasonló kémiai környezetű C-H található, így az intermolekuláris kapcsolások esetén legjobb esetben is csak az elektronikus- vagy szterikus hatások jelentős befolyásolásával nyerhetünk a statisztikus termékeloszlásnál jobb szelektivitást. Bizonyos funkciós csoportok jelenlétében a C-H aktiválás nem ment végbe, vagy ha mégis, úgy felmerült a regioszelektivitás kérdése. Ezt a problémát próbálták meg kiküszöbölni az úgynevezett irányító csoportok (DG, angol *directing group*) bevezetésével (25. ábra).



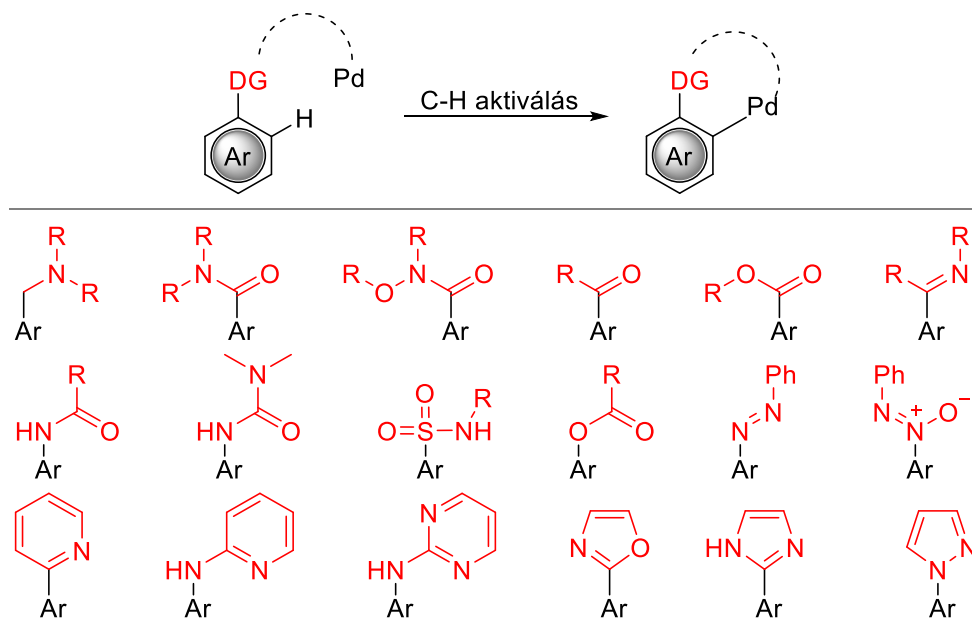
25. ábra. A "DG" *ortho*-irányító funkciós csoport kialakításának előnye.

A módszer lényege, hogy az aromás vegyületünket, az heteroatomot tartalmazó flexibilis oldallánccal vagy előnyösebb esetben a merevebb szerkezetet megvalósító planáris irányító csoporttal látjuk el (DG),<sup>173</sup> aminek köszönhetően a palládiumkatalizátor koordinálódhat az irányító csoport egy heteroatomjához (pl.: Y), ezzel kijelölve a térbeli közelségben megtalálható C-H palladálását. Így megvalósítható az aromás vegyületek *ortho*-szelektív C-H aktiválása és a regioszelektív funkcionálisítás. A módszert kihasználva így a molekulánk a palládiumkatalizátor ligandumjaként alakítható át. Ha a kiindulási vegyületünkben az irányító csoport könnyedén eltávolítható, akkor egy nagyfokú szabadságot biztosító robusztus szintetikus eszközhöz jutunk.



26. ábra. A *trans*-2-etilazobenzol ciklopalladálása.

A téma terület fejlődése a palládiumkomplexek izolálásával és tulajdonságaik megismerésével kezdődött meg. Az irányító csoport használatának lehetőségét, és ezáltal az irányított *orto*-helyzetű ciklometallálást elsőként 1963-ban KLEINMAN és DUBECK ismerték fel, akik *transz*-azobenzol nikkelkomplexét állították elő,<sup>174</sup> ezzel egy új lendületet adva a C-H aktiválás fejlődésének. Az első ciklopalladált komplexeket COPE és SIEKMAN munkássága útján ismerhettük meg (26. ábra).<sup>175</sup> Megfigyelték, hogy metanol oldószerben, egy gyors reakcióban palládium(II)-kloridot reagáltatva *transz*-2-etilazobenzollal (**92**) egy új vegyület keletkezett, amely szerkezetvizsgálata alapján a (**93**) ciklopalladált dimer komplexet írták le. A Pd(II)-vegyület meglepően stabilnak bizonyult és magas, 201-205 °C olvadásponttal rendelkezik. Az előállítás több esetben deuterált származékokkal is megismételték, majd NMR mérésekkel megállapították, hogy csak az aromás *orto*-C-H kötés hasítható.

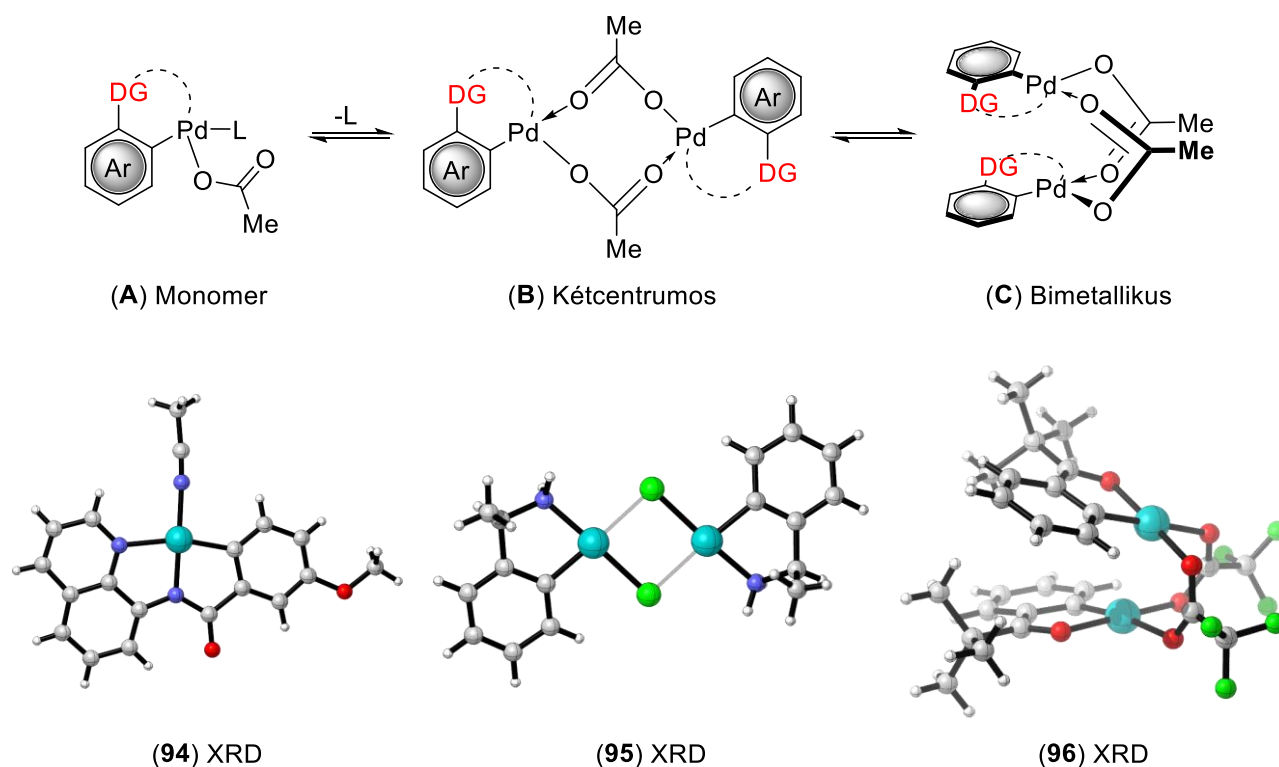


27. ábra. A leggyakrabban alkalmazott irányító csoportok (DG) a C-H aktiválásban.

Az irodalomban 1965-től kezdve számos, különböző irányító csoporttal rendelkező aromás vegyület palládiumkomplexének szintézisét valósították meg. Leírták fenilmetán-iminek,<sup>176-179</sup> 1,2-dibenzilidénhidrazin és difenilhidrazin,<sup>180</sup> *N,N*-dialkil-benzilaminok,<sup>181</sup> *N*-benzilpirrolidin,<sup>180</sup> acetanilidek és egyéb aromás acetamidok,<sup>182-185</sup> 2-fenilpiridinek,<sup>186-188</sup> benzo[*h*]kinolinok,<sup>187,189</sup> 3,5-difenilizoxazol,<sup>190</sup> 2-aryl-oxazolinok,<sup>191-195</sup> benzil-alkil-tioéterek,<sup>196</sup> 2-aminobifenil,<sup>197</sup> 2,6-difenilpiridin,<sup>198</sup> *N*-nitrozoanilin-származékok,<sup>199</sup> 2-fenil-1*H*-benzo[*d*]imidazol, 2-fenilbenzo[*d*]tiazol és -oxazol,<sup>200,201</sup> benzoátok,<sup>202,203</sup> *N*-arilkarbamid,<sup>204</sup> aril-karbamát,<sup>205</sup> és 1-fenilpirrolidin-2-on ciklopalladálási reakcióját is.<sup>206</sup> A ciklopalladálási reakciók megismerésével az aromás vegyületek irányított C-H aktiválás útján megvalósított regioszelektív funkcionizálási reakciói is egyre inkább elterjedtek. Az aromás vegyületek átalakítása során irányító csoportként benzamidot és származékait, ketonokat, aldehideket, észtereket, imineket és analóg vegyületeiket, acetamid, karbamát, 2-piridil, pirimidil illetve öttagú gyűrűs csoportokat, úgy, mint oxazolil és pirazolil-csoportot használtak.<sup>207</sup>

A C-H aktiválás reakciókörülményeitől függően a keletkező bomlékony C-Pd kötést tartalmazó komplexek igen változatos szerkezetet vehetnek fel. Jellemzően ligandum hozzáadásával (trifenil-foszfán, piridin, dietil-szulfid, acetyl-aceton, etilén-diamin), a kelát effektust kihasználva

vagy egyszerűen csak jól koordináló oldószer jelenlétében egymagvú palládiumkomplexek képződnek (28. ábra, **A**).<sup>208-218</sup> Az oxidatív addíciós lépés esetén Pd(II)→Pd(IV) átmenet történik. Hídhelyzetű halogenidek jelenlétében, nemkoordináló, inert oldószerekben (mint pl. diklórmétánban) jellemzően két palládium központi atomot tartalmazó komplexek alakulnak ki (28. ábra, **B**).<sup>219-222</sup> A szerkezetüket tekintve ezek lehetnek lineáris kétmagvú dimerek, melyek reaktivitásukat tekintve az egymagvú komplexekhez hasonlítanak. A Pd-centrumok jól hozzáférhetők és egymástól távol helyezkednek el. Acetát, trifluoracetát vagy egyéb karboxilátok esetén a kétmagvú palládiumkomplex egy szendvics szerkezetet vesz fel, melyben az aromás vázak egymással ellentétes irányban állnak (fej-láb párosítás), és a Pd-hoz hasonlóan egymás felett helyezkednek el, míg az acetátok hídhelyzetben találhatók meg (28. ábra **C**).<sup>223-246</sup>

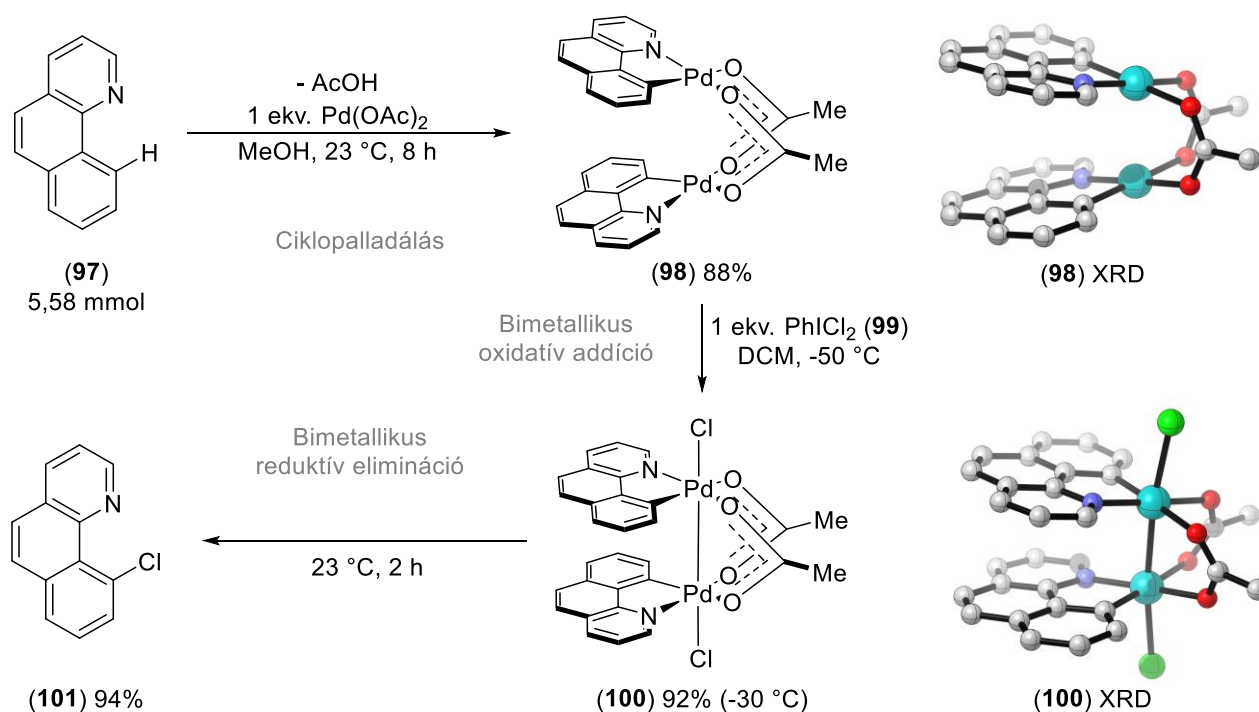


28. ábra. A palládiumkomplexek lehetséges szerkezetei. Egykristály-röntgendiffrakciós mérések: monomer Pd(II) (**94**),<sup>247</sup> sík dimer Pd(II)-Pd(II) (**95**),<sup>220</sup> szendvics szerkezetű Pd(II)-Pd(II)(**96**).<sup>248</sup>

A szendvicses elrendeződés a reaktivitás szempontjából egy nagyon fontos szerkezeti tulajdonság, hiszen így a palládiumok térben közelebb helyezkednek el egymáshoz. Az ilyen komplexekben a palládium körül (torzult) síknégyszetes geometria valósul meg és a Pd(II)-Pd(II) között a kötésrend alapállapotban 0.<sup>249</sup> Ennek ellenére ezek a vegyületek az egymagvú és sík dimer szerkezetű komplexekhez képest könnyebben oxidálhatók,<sup>250-252</sup> és készségesen vesznek részt bimetalikus (vagyis mind a két fémcentrum részvételével végbemenő) oxidatív addíciós lépésben. Habár a bimetalikus komplex jelenlegi rajzolásmódjában nem egyezik meg tükörképi párjával, azonban feltételezhető módon, oldatban egy dinamikus egyensúly révén a különböző formáik egymásba alakulhatnak, így nem jelentkezik királis indukció.

T. RITTER és munkatársai részletesen tanulmányozták a kétmagvú szendvics szerkezetű palládiumkomplexek reaktivitását (29. ábra).<sup>253</sup> Megállapították, hogy többek között benzo[*h*]kinolinok készségesen reagálhatnak palládium(II)-acetáttal metanol oldószerben.

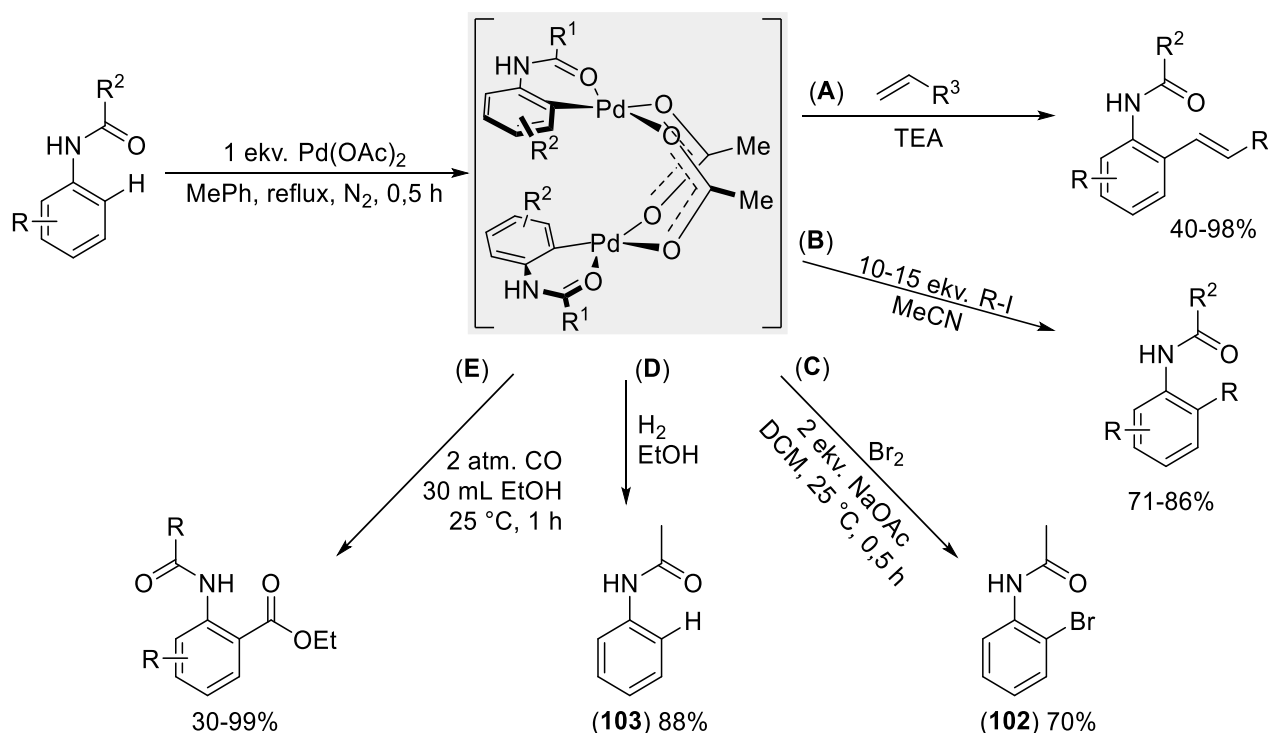
Szobahőmérsékleten végezve a reakciót, 8 óra leforgása után egy sárga kristályos anyagot izoláltak 88% termeléssel. A vegyület egykristályának röntgendiffrakciós mérése segítségével meghatározták a szerkezetét is. A **(98)** síknégyszetes Pd(II)-*d*<sup>8</sup>-Pd(II)-*d*<sup>8</sup> kétmagvú komplexben a Pd-Pd távolság 2,84 Å-nek adódott. Ezt követően az izolált **(100)** komplexet -50 °C-os hőmérsékleten diklórmétán oldószerben az erős oxidálószer, (diklór-λ3-jodanil)benzol **(99)** jelenlétében sikerrel oxidálták és egy sötétvörös színű Pd(III)-*d*<sup>7</sup>-Pd(III)-*d*<sup>7</sup> bimetalikus komplexet izoláltak 92% termeléssel, amely -30 °C alatt stabil maradt. A vegyületet alacsony hőmérsékleten kristályosították, és XRD mérések segítségével a szerkezetét meghatározták. A palládium környezetében már oktaéderes teret megvalósító komplexben **(100)** a Pd-Pd távolság rövidebb lett, 2,57 Å-re csökkent, ami egy egyszeres kötésnek feleltethető meg. A **(100)** Pd<sub>2</sub>(III)-komplexet szobahőmérsékletre melegítve egy kétcentrumos redukzív eliminációs lépésben megkapták 94% termeléssel a halogénezett terméket **(101)**.



29. ábra. A bimetalikus palládiumkomplexek reaktivitása és szerkezeteik.

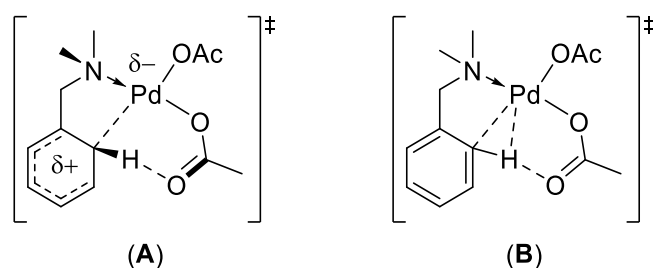
A kétmagvú palládium(II)-acetát komplexek reaktivitását már 1981-ben H. HORINO és néhány évvel később S. J. TREMONT is tanulmányozták (30. ábra).<sup>254,255</sup> A kétmagvú palládiumkomplexekeket izolálták, és különböző reakciókban el is bontották azokat. A komplexeket bázikus közegben alkénnel reagáltatva azt tapasztalták, hogy a megfelelő *orto*-alkenilezett termék képződik (30. ábra, **A**). Alkil-jodidokkal reagáltatva *orto*-alkilezett acetanilideket kaphatunk (**B**), míg elemi brómmal reagáltatva a halogén épül be (**C**). A komplexek etanolos oldatát hidrogén atmoszférában kevertetve visszakapjuk a kiindulási acetanilidet (**D**). Szén-monoxid atmoszférában végezve az átalakítást *orto*-helyzetű etilészter-csoportot alakíthatunk ki, a szubsztituensektől függően 30-99% termelés mellett (**E**).





30. ábra. Az aromás-acetamidokból képzett kétmagvú palládiumkomplexek reaktivitása.

Az irányító csoportok jelenlétében végrehajtott C-H aktiválás mechanizmusát számos úton próbálták feltérképezni. Az irányító csoportnak köszönhetően a koordinációt követően mindenképpen intramolekuláris úton valósul meg a palladálás, ami egy gyors és energetikailag kedvező folyamat.<sup>256,257</sup>



31. ábra. Az irányított C-H aktiválás feltételezett átmeneti állapotai.

RYABOV és munkatársai kinetikai mérések alapján arra a megállapításra jutottak, hogy egy kompakt átmeneti állapot során az enyhén pozitívan polározott aromás magról a távozó H atomot intramolekuláris módon az acetát távolítja el (31. ábra, **A**).<sup>258-260</sup> DAVIES, MACGREGOR és FAGNOU kutatócsoportja ezzel ellentétben, DTF számítások alapján egy teljesen semleges átmeneti állapotot feltételezett, amelyben egy agosztikus kölcsönhatás alakul ki a Pd és H között, így a polarizáció nem terjed ki az aromás gyűrűre. A folyamat során csak a C-H polarizálódik és a kötés az acetát oxigén atomja által, jelentősebb energia befektetése nélkül elhasad (31. ábra, **B**).<sup>111, 261</sup>

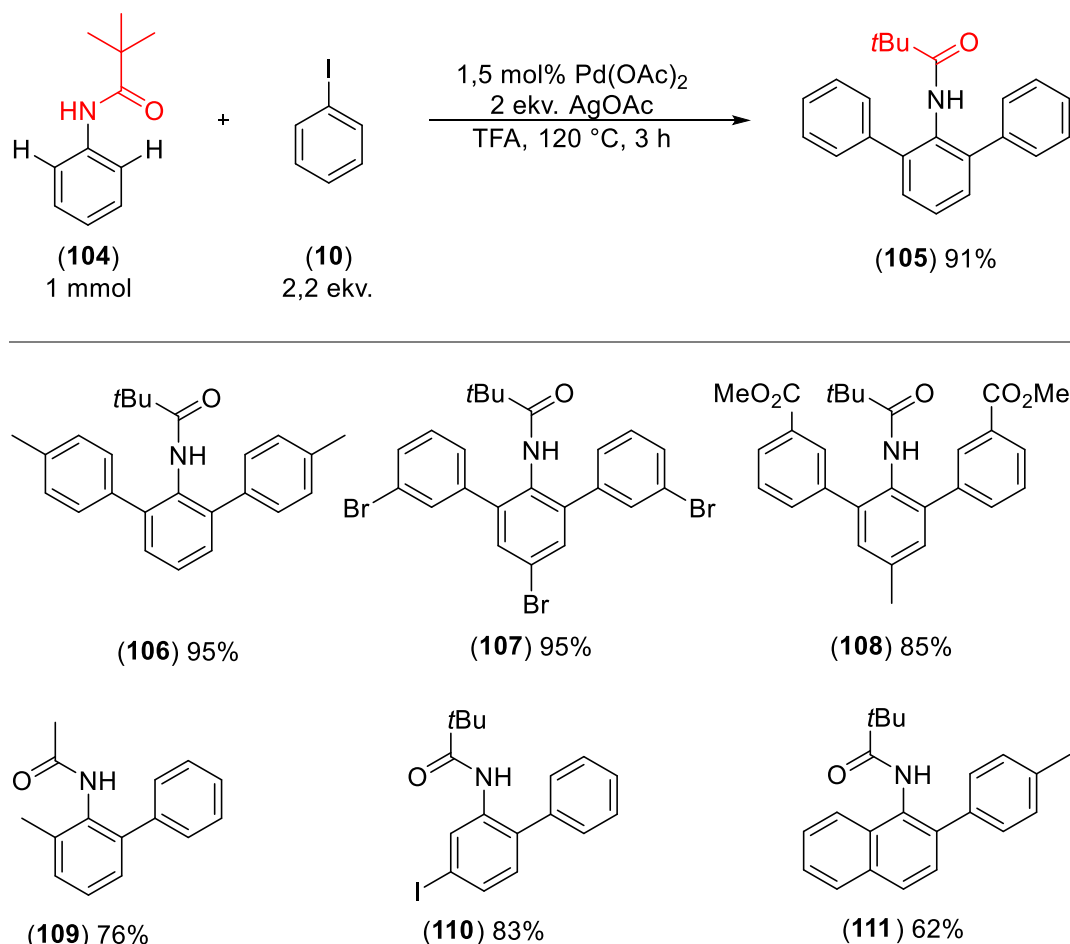
#### 4.3.1. Palládiumkatalizált regioszelektív C-H aktiválás

Az irányító csoportok jelenlétéből adódó előnyöket a C-H aktiválás minden területén intenzíven kutatják, és a publikált eljárások száma jelenleg is növekszik. A koordináció által könnyen megvalósuló metallálás következtében a funkcionizálási reakciók (sok esetben már

szobahőmérsékleten is) lejátszódhatnak, ami lehetőséget biztosít a szélesebb körben történő felhasználásukra. A komplexek reaktivitását megismerve elterjedtek a palládiumkatalizált regioszelektív átalakítások. Ezen eredményeket felhasználva megvalósítottak irányító csoportokkal támogatott Catellani-reakciót,<sup>262,263</sup> közvetlen C-H kapcsolást,<sup>264,265</sup> irányított Fujiwara–Moritani-reakciót,<sup>266</sup> és kettős oxidatív C-H kapcsolást is.<sup>267–269</sup> A regioszelektív C-C kapcsolási reakciók mellett nagy figyelmet kapott a C-O, C-S, C-N, C-P, C-B és C-X kötések kialakítása is.<sup>270–272</sup> A következőkben a közvetlen C-C kapcsolások közül az arilezési, alkenilezési és alkilezési reakciók tekintetében néhány választott példán keresztül bemutatom az irányított C-H aktiválási reakciók szintetikus jelentőségét és felhasználhatóságának határait.

#### 4.3.2. Aromás vegyületek regioszelektív arilezése irányított C-H aktiválás útján

Az aromás vegyületek arilezése a C-H aktiválás legrészletesebben tanulmányozott részét képezi. Megtalálhatunk az irodalomban aril-halogenidekkel, szimmetrikus és nonszimmetrikus jodóniumsókkal és transzmetallálás útján megvalósított közvetlen *orto*-arilezési reakciókat, de számos példa áll rendelkezésünkre az irányított intramolekuláris C-H aktiválásra és a kettős oxidatív keresztkapcsolásra is.

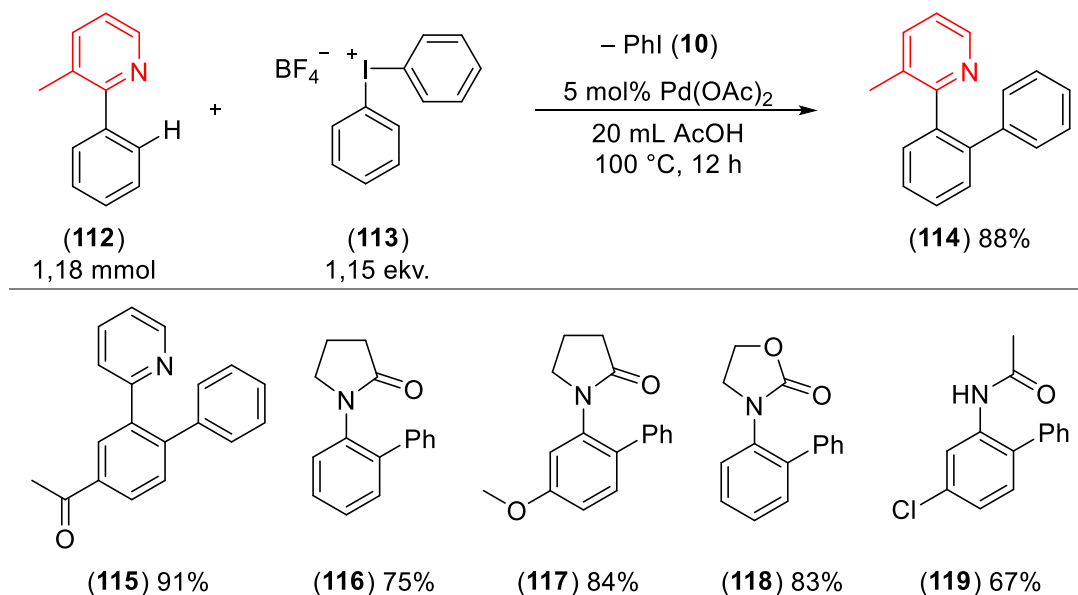


32. ábra. Pivalanidek és acetanilid-származékok *orto*-helyzetű közvetlen arilezése.

DAUGULIS és munkatársai széleskörűen vizsgálták aromás pivalamid és más anilidszármazék C-H aktiválását, valamint az *orto*-arilezési reakcióikat.<sup>273</sup> Felismerték, hogy a C-H aktiválásban az aromás-jodidok ekvivalens ezüst(I)-acetát jelenlétében kiváló arilezőszerként viselkednek (32. ábra).<sup>274</sup> Katalizátorként palládium(II)-acetátot alkalmaztak, melynek szükséges mennyiségét a különböző

szubsztrátumok esetén 0,2-5 mol% között változtatták. Oldószernek trifluoecetsavat használtak és a reakcióelegyet 3-12 órán keresztül, 90-120 °C-on kevertették. 2 ekvivalensnél több aril-jodid bemérése mellett a kiindulási pivalanideket mind a két *orto*-helyzetben sikerrel arilezték. Pivalanilidből (**104**) és jódbenzoltól (**10**) kiindulva előállították a megfelelő *m*-terfenil-származékot (**105**). Megállapították, hogy a reakció kiváló 95% termeléssel szolgáltatja a bisz-(4-metilfenil)-pivalanid származékot (**106**) és a körülmények között a bisz-(3-brómfenil) analóg (**107**) is bomlás nélkül előáll. Metil-2-jódbenzoáttól kiindulva 85%-os termeléssel izolálták a célvegyületet (**108**). 2-Metilacetanild (**210**) és 3-jódacetanilid esetén csak egyszeres *orto*-szubsztitúció valósult meg, a termékeket sorra 76% (**109**), 83%-kal (**110**) kapták meg. *N*-(naftalin-1-il)pivalanilidből (**111**) kiinduló irányított C-H aktiválással, az irányító csoporthoz viszonyított *peri* pozíció (C8) érintetlen maradt. Később benzoeszárszarmazékok *orto*-arilezését aril-kloridokkal,<sup>275</sup> illetve hasonló reakciókörülmények között benzamidok *orto*-helyzetű monoarilezését is megvalósították.<sup>276</sup>

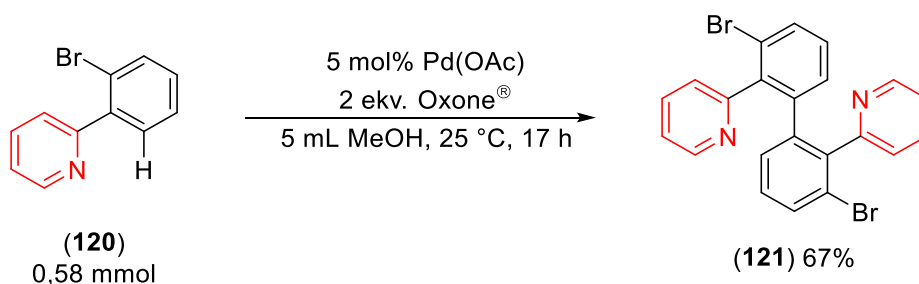
SANFORD és munkatársai beszámoltak 2-fenil-piridinek, *N*-fenil-pirrolidin-2-onok, *N*-fenil-oxazolidin-2-onok és acetanilid-származékok közvetlen *orto*-arilezéséről, és bemutatták a szimmetrikus és nonszimmetrikus diariljodóniumsók alkalmazhatóságának lehetőségét (33. ábra).<sup>277</sup> A reakció mechanizmusaként Pd(II)-Pd(IV) ciklust feltételeztek (lsd. részletesen 14. ábra). A 2-fenil-3-metilpiridin (**112**) átalakításához feleslegben vett difeniljodónium-tetrafluor-borát sót (**113**) használtak és a katalizátor szerepét a palládium(II)-acetát töltötte be. A reakciót ecetsavban, 100 °C-on 12 órán keresztül végezték, majd a bázikus feldolgozást követően a terméket oszlopkromatográfiás úton tisztították. Az *orto*-fenilezett terméket (**114**) 88% termeléssel izolálták. Az izolált termelések alapján látható, hogy az irányító csoport változtatásával csak kismértékben befolyásolták a reaktivitást és a (**115-119**) termékeket 67-84% termeléssel izolálták.



33. ábra. Aromás vegyületek közvetlen arilezése diariljodóniumsók felhasználásával.

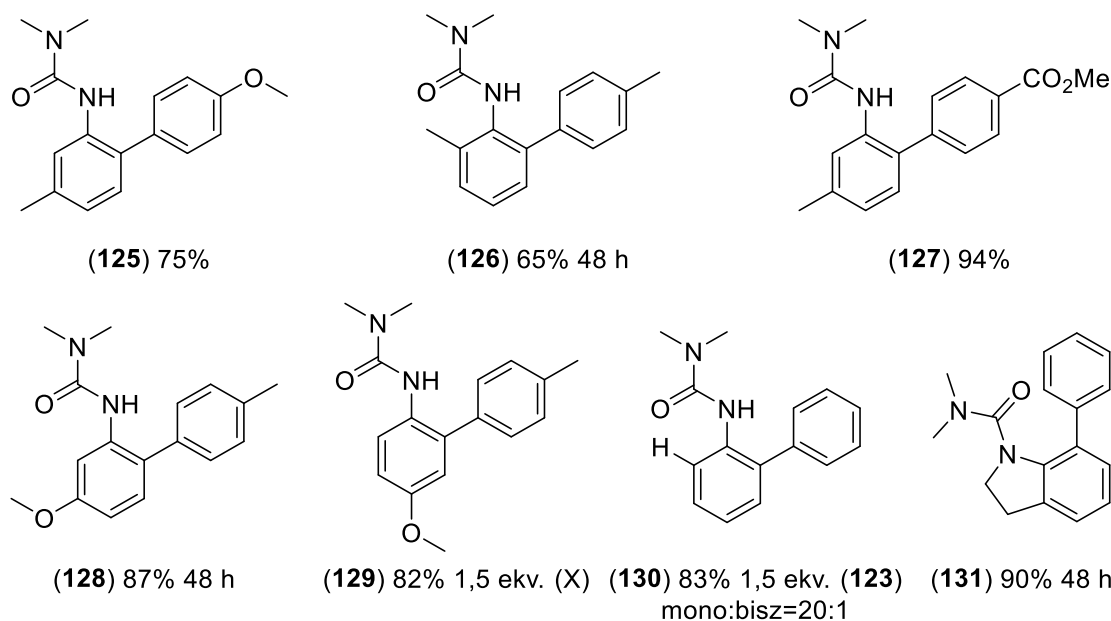
Továbbá megállapították, hogy palládium(II)-katalizátorok jelenlétében, erősen oxidáló közeget alkalmazva az aromás vegyületek oxidatív kapcsolása valósul meg. Példaként láthatjuk a 2-(2-brómfenil)piridin (**120**) homokapcsolását, mely az irányított C-H aktiválásnak köszönhetően

szelektíven egy terméket adott **(121)** 67% termeléssel (34. ábra).<sup>278</sup> Vizsgálva a reakció mechanizmusát Pd(II)-Pd(IV) ciklust feltételeztek.



34. ábra. Oxidatív homokapcsolás Pd(II)-Pd(IV) cikluson keresztül.

LIPSHUTZ és munkatársai *N,N*-dimetil-karbamid irányító csoport jelenlétében aril-bórsavak felhasználásával valósították meg aromás karbamidszármazékok *orto*-arilezését (35. ábra).<sup>279</sup>



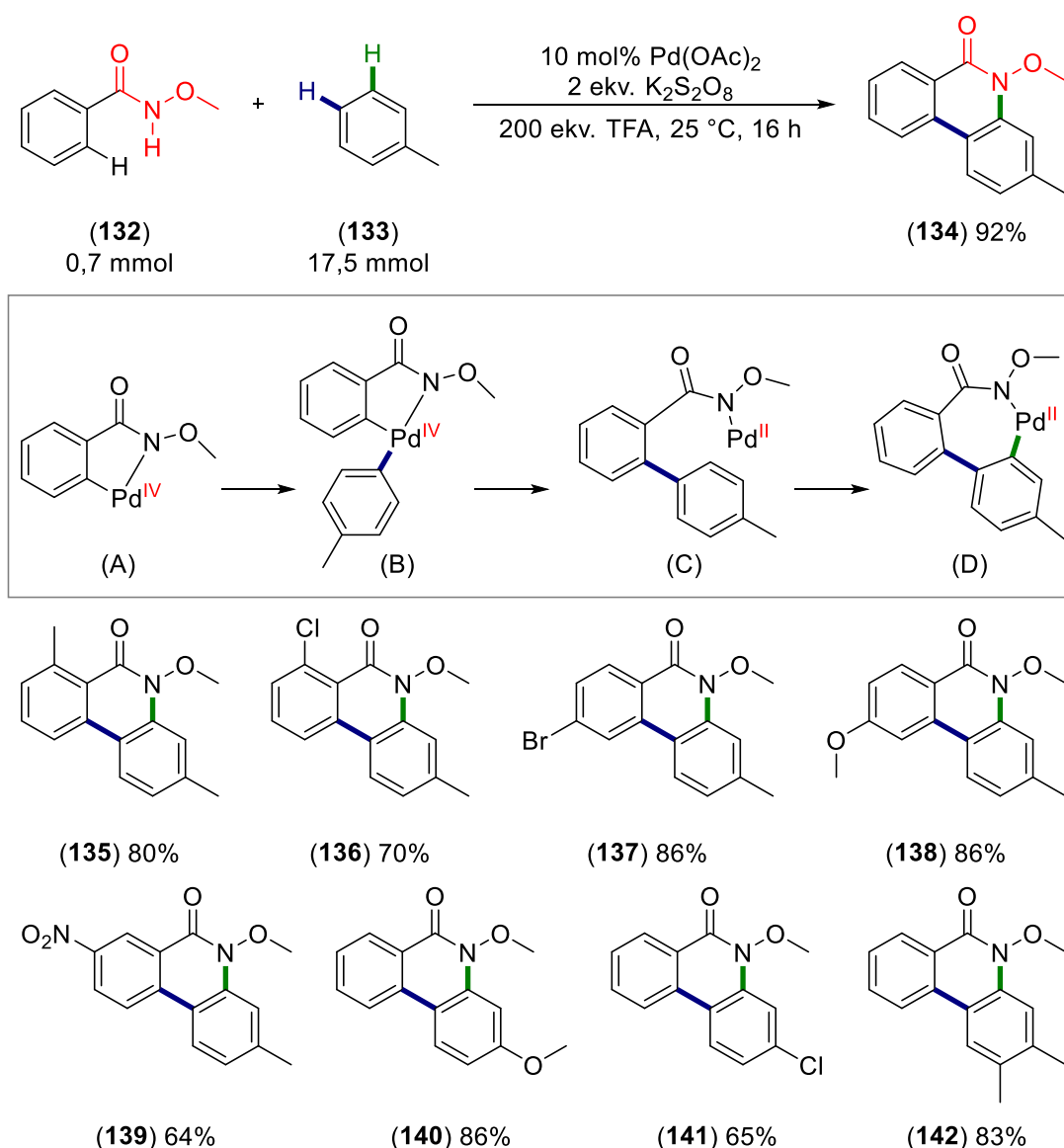
35. ábra. Fenil-karbamidok közvetlen arilezése aril-bórsavakkal.

A karbamidok nagy előnye az amidokhoz hasonlóan, hogy lúgos közegben, egyszerűen eltávolítható a reakció után. Az oxidatív Suzuki–Miyaura-reakciónak is nevezett C-H aktiválást 10 mol% jól megválasztott tetrakis(acetonitril)palládium(II)-tetrafluorborát katalizátor, 2-5 ekvivalens 1,4-benzokinon oxidálószer jelenlétében és etil-acetát oldószerben, 25 °C-on 20 óra reakcióidő alatt hajtották végre. A kiterjeszthetőség és szintetikus alkalmazhatóság megállapítása érdekében mind az *N,N*-dimetil-*N'*-arilkarbamid, mind az aril-bórsav oldaláról változtatták a funkciós csoportokat. Az optimális körülményeket alkalmazva elektronküldő és elektronszívó

csoportok jelenlétében is 65-94% termelést értek el (**124-131**). *N,N*-dimetil-*N'*-fenil-karbamid közvetlen fenilezési reakciójából regioizomereket tartalmazó termékelegyet izoláltak, mely 20:1 arányban tartalmazta a (**130**) mono- és a diarilezett származékot. A diaril-származék keletkezése nem volt kimutatható *meta*-szubsztituált *N,N*-dimetil-*N'*-fenil-karbamidok (**127**, **128**) alkalmazása esetén, illetve érdekes módon a bisz-funkcionalizálást lehetővé tevő 4-metoxiszármazék (**129**) esetben sem. Bemutatták továbbá *N,N*-dimetilindolin-1-karboxamid C7-helyzetű fenilezési reakcióját 90%-os termeléssel (**131**).

Hasonló módon réz(II) és ezüst(I) oxidálószerke jelenlétében valósították meg *N*-acetyl-tetrahidrokinolinok, *N*-acetyl-indolinok és *N*-metil-acetanilidek palládiumkatalizált arilezését,<sup>280</sup> valamint ismertették a aril-bórsavak mellett kálium-aril-trifluorborát sók és trialkoxi-fenilszilánok reagensként való alkalmazhatóságát is.<sup>281,282</sup>

A C-H aktiválás fejlődésével egyre szélesebb körben megismerték a ciklopalladálásban használható irányító csoportokat és azok átalakításait is. Az *N*-metoxi-benzamidok aril-jodidokkal történő közvetlen kapcsolására további kiterjesztési lehetőségeket vetett fel,<sup>283</sup> melyet tajvani kutatók a kétszeres irányított oxidatív C-H aktiválás fejlesztésében használták ki (36. ábra).<sup>284</sup>



36. ábra. *N*-metoxi-benzamidok egy lépésben megvalósított *ortho*-arilezése és intramolekuláris ciklizációja fenantridinonokká.

Munkájuk eredményeként *N*-metoxi-benzamid-származékokat közvetlenül toluollal (**133**) kapcsolva, az *orto*-helyzetű ciklopalladálást követően szekvenciális C-C és C-N kötés kialakításával fenantridinon vázas vegyületeket állítottak elő egy lépésben. A reakció körülményeit optimalták, így vizsgálták az oxidálószer, a palládiumforrás, a savak és az oldószer minőségének hatását. Megállapították, hogy a reakció palládiumsó és trifluorecetsav jelenléte nélkül nem ment végbe. A kipróbált katalizátorok közül a palládium(II)-acetátot választották, melyből 10 mol%-ot alkalmaztak, és oxidálószerként 2 ekvivalens kálium-peroxo-diszulfátot használtak. A hőmérséklet emelésével a termelések csökkentek, így az átalakítást szobahőmérsékleten valósították meg. A kísérleti tapasztalatok alapján a reakció mechanizmusára is javaslatot tettek. Az *N*-metoxi-benzamid (**132**) ciklopalladálását követően egy oxidációs lépéssel keletkező Pd(IV)-komplex jelenlétét feltételezték (36. ábra, **A**), mely ezt követően reagál a toluollal (**133**) és egy Ar-Pd(IV)-Ar komplex keletkezik (**B**). A redukív eliminációs lépéssel kialakul az új C-C kötés a két aromás között (**C**), majd egy újabb *orto*-palladálással a keletkező 7 tagú ciklusból (redukív elimináció, **D**) egy intramolekuláris C-N kapcsolást követően alakul ki a termék. Regioizomerek keletkezését nem tapasztalták. Az optimális körülményeket alkalmazva toluolból, anizolból, klórbenzolból, *o*-xilolból és *orto*-, *meta*-, *para*-szubsztituált *N*-metoxi-benzamidokból kiindulva számos fenantridinon szintézisét valósították meg (**135-142**).

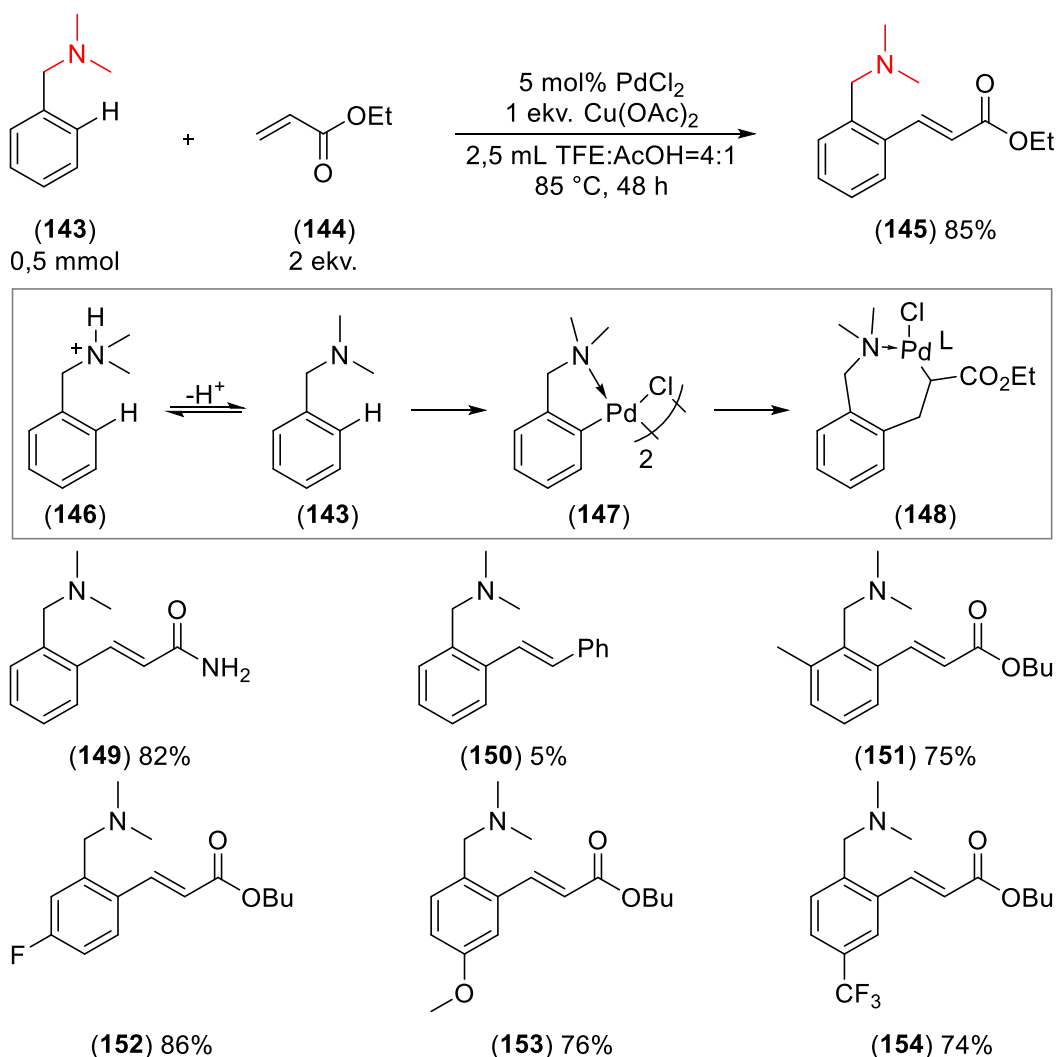
Hasonlóan elvégezték anilidek *N*-metil-acetanilid, *N*-acetyl-tetrahidrokinolinok benzo[*h*]kinolinok és ferrocenil-oxazolinok *orto*-arilezését aromás szénhidrogénnel.<sup>285-288</sup>

#### 4.3.3. Aromás vegyületek regioszelektív alkenilezése irányított C-H aktiválás útján

A heteroaromás és aromás vegyületek alkenilezése – hasonlóan az arilezési reakciókhoz – részletesen vizsgált területe az *orto*-C-H aktiválásnak. Ezen C-H olefinezési reakciók változatosságát elsősorban az irányító csoportok és az aromás gyűrűk variálása nyújtja. Az irányító csoporttal szubsztituált aromás gyűrű oldaláról lehetőségünk van a szelektív *orto*-metallálásra és így a mono- vagy dialkenil-vegyületek előállítására. Sok esetben az intramolekuláris reakciók révén új (hetero)ciklusos vegyületeket állítanak elő. Az irányított Fujiwara–Moritani-reakció sajátossága révén a terminális oxidálószer használata nélkülözhetetlen.

Z. SHI és munkatársai publikálták *N,N*-dimetil-benzilaminok palládiumkatalizált oxidatív alkenilezési reakcióját (37. ábra).<sup>289</sup> Az *N,N*-dimetilamino részlet irányító csoportként való alkalmazása sok szintetikus tervezést igényelt, mivel a koordináló nitrogén nagy elektronsűrűsége révén kiváló  $\sigma$ -donor ligandum, és a palládium elektrofil jellegét jelentősen csökkentve gátat szabhat a palladálási reakciónak. További nehézséget jelentett, hogy erősen savas közegben a protonálási egyensúly nagy mértékben eltolódik a kvaterner ammóniumsók képződésének irányába, így megakadályozva a palládium koordinációját. Ennél fogva, a kutatók nagy figyelmet szenteltek a reakciókörülmények optimalizálására, különös tekintettel az oldószer és savak hatásának vizsgálatára. Azt tapasztalták, hogy neutrális közegben DCM, DCE, DMF, MeOH és TFE oldószerekben a reakció nem indul meg a hozzáadott oxidálószer vagy palládiumkatalizátor jelenlétében sem, azonban ecetsav jelenlétében tapasztalták az alkenilezett termék képződését. A trifluorecetsav teljes mértékben leállította a reakciót. Az ecetsav alkalmazása mellett a

protonálódási egyensúly nem tolódott el teljesen a sóképződés irányába (37. ábra), és a palládium elektrofilitása is megmaradt. Optimális körülményként 5 mol% palládium(II)-klorid katalizátort 1 ekvivalens réz(II)-acetát oxidálószerként és TFE : AcOH = 4 : 1 oldószerek keverékét használták.



37. ábra. *N,N*-dimetil-benzilaminok közvetlen alkenilezési reakciója.

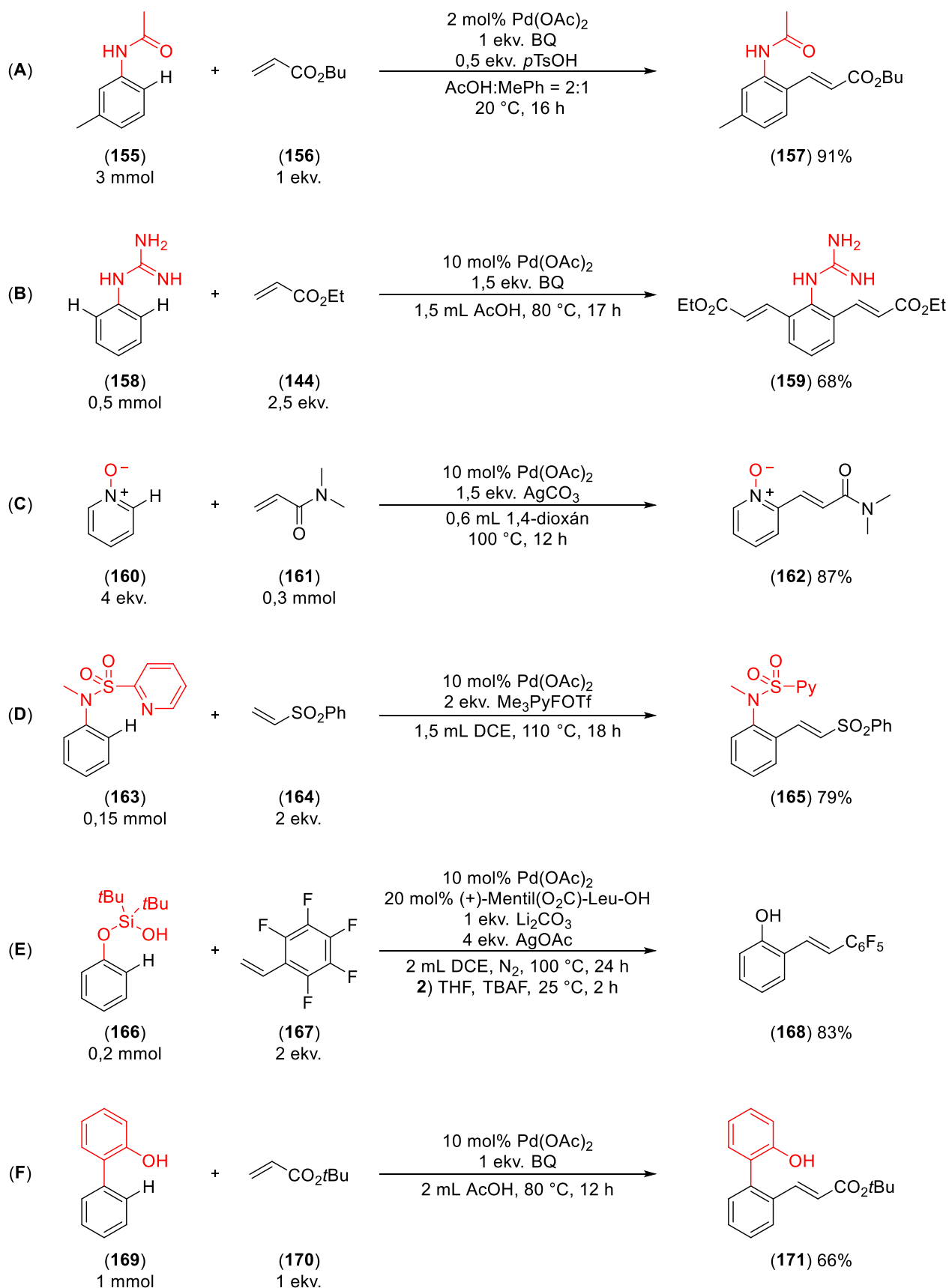
A sztöchiometrikus palladálási reakcióban izolálták az *N,N*-dimetil-benzilaminból (**143**) képzett dimer palládiumkomplexet (**147**) és reakció mechanizmusára javaslatot tettek (ld. részletesen 20. ábra). Az optimális körülményeket alkalmazva elvégezték a kapcsolást etil-akriláttal (**144**), metil-akriláttal (**11**), butil-akriláttal (**156**) és akrilamiddal is. Sztiriollal (**173**) az *orto*-alkenilezés a savas közeg miatt nem volt kiterjeszthető. A *N,N*-dimetil-benzilamin aromás gyűrűjén elhelyezett szubsztituensek az olefinezési reakció során toleráltak, így többek között előállították a 3-fluor (**152**), a 4-metoxi (**153**) és 4-trifluormetilbenzil származékot (**154**) is 86%, 76% és 75%-os termeléssel.

Az *orto*-szelektív olefinezési reakció körülményeit számos kutatócsoport vizsgálta. Az átalakítások jellemző katalizátoraként palládium(II)-acetátot, oxidálószerként feleslegben vett 1,4-benzokinont, réz(II) vagy ezüst(I) sókat alkalmaznak legtöbbször ecetsavas közegben. Az alkéneket gyakran többszörös feleslegben mérik az átalakítani kívánt kiindulási vegyületekhez.

A C-H aktiválás irányító csoportjainak diverzitását hivatott szemléltetni a következő 38. ábra. Az arilezéshez hasonló módon az *orto*-alkenilezést elvégezték *N*-arilacetamidokon, pivalanideken, benzamidokon, karbamidokon, guanidineken, szulfonamidokon, benzo[*h*]kinolinokon, fenilpiridineken, azobenzol származékokon, piridin- és kinolin-*N*-oxidokon, benzoessavakkal és észterekkel, fenilecetsav és benzil-alkohol származékokkal, 2-amino-, 2-tio- és 2-hidroxibifenilekkel, és szilanolokkal is.<sup>207</sup> Ezen reakciók közül érdemes kiemelni a gyakran használt, és anilinek acilezési reakciójával könnyen szintetizálható acetanilidek alkenilezési reakcióját (38. ábra, **A**). A 3-metilacetanilid (**155**) butil-akriláttal (**156**) 2 mol% palládium(II)-acetát jelenlétében a C6 helyzetben alkenilezhető, mely szobahőmérsékleten 3 mmol méretben 91% termelést eredményezett (**157**).<sup>290</sup> A reakciót később kiterjesztették elágazó láncú alkénekre, vizes közeg alkalmazása mellett.<sup>291,292</sup> Az amidokkal szemben a guanidinek alkalmazása unikális különlegességgnek mondható (38. ábra, **B**).<sup>293</sup> Kínai kutatók *N*-arilguanidin-karbonátból kiindulva etil-akriláttal (**144**) valósítottak meg savas közegű palládiumkatalizált mono- és bisz-alkenilezési reakciót. Nitrogént tartalmazó heteroaromás vegyületek *N*-oxidjait szintén sikerrel vitték *orto*-alkenilezési reakcióba.<sup>294,295</sup> *N,N*-dimetil-akrilamid és nagy feleslegben vett piridin-*N*-oxid reakcióját palládium(II)-acetát katalizátor és szuper-sztöchiometrikus ezüst(I)-karbonát hozzáadásával 1,4-dioxán oldószerben 100 °C-on végezték, és 87% termeléssel jutottak a különleges alkenil-piridin-származékhoz (38. ábra, **C**, **162**).<sup>296</sup> Az anilinek *orto*-szubsztitúcióját többek között 2-piridilszulfonil-csoport irányításával is elvégezték (38. ábra, **D**).<sup>297</sup> A vinilszulfonilezési reakcióhoz 10 mol% palládium(II)-acetát katalizátort 2 ekvivalens *N*-fluor-2,4,6-trimetilpiridínium-triflát oxidálószerrel választottak. A reakciót zárt reaktorban 1,2-diklóretán oldószer felhasználásával 110 °C-on végezték.

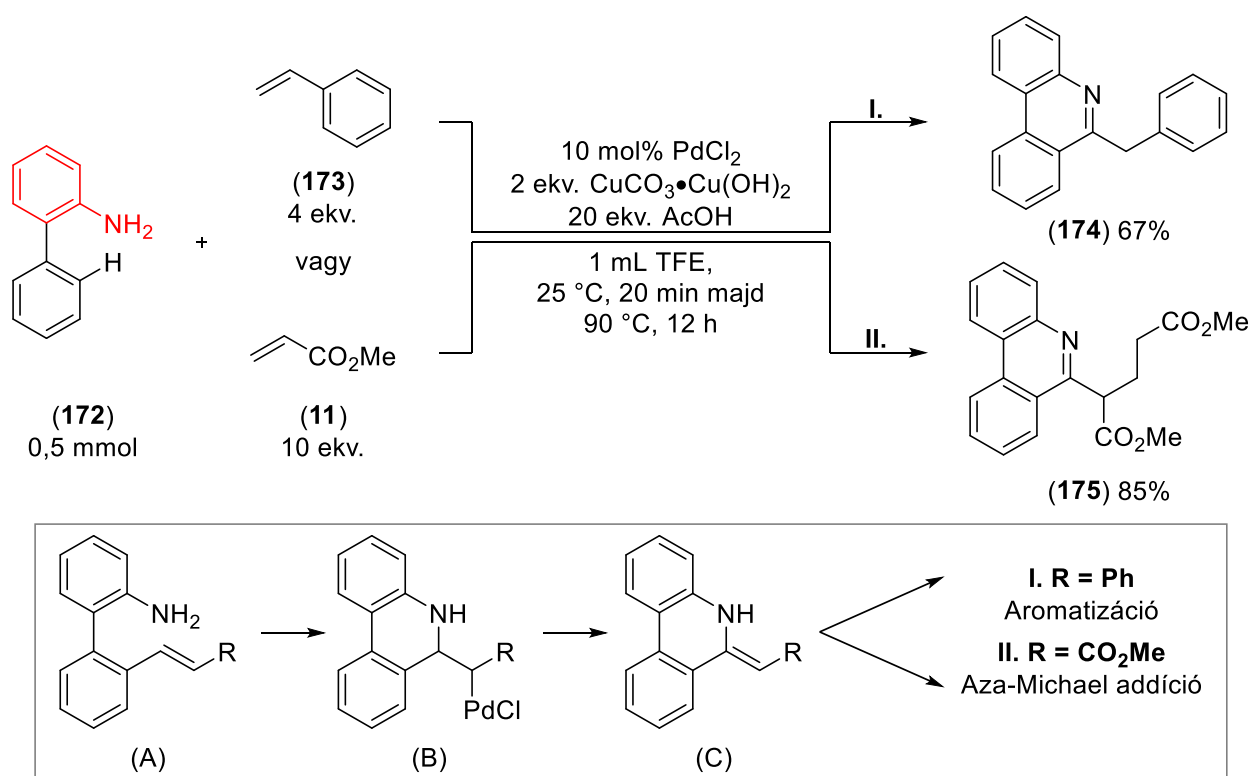
Később 2-piridilmetil-aril-éterek és benzil- és arilszulfonsav-amidok alkenilezését is megvalósították.<sup>298,299</sup> Az irányító csoportok fejlesztésére számos kutatócsoport vállalkozott. Figyelembe véve a kiindulási vegyületek továbbalakíthatóságát előnyt jelentett a védőcsoportokhoz hasonlóan, gyorsan és enyhe körülmények között eltávolítható irányító csoportok fejlesztése. Ezen érvek mellett született meg a szililcsoportok alkalmazásának ötlete.<sup>300</sup> Fenolok esetén sikerrel használták a di-*terc*-butilklórszilánból lúgos közegben kiépíthető szilanol irányító csoportot (38. ábra, **E**).<sup>301</sup> A reakciót lítium-karbonát bázis, 4 ekvivalens ezüst-karbonát oxidálószer és 10 mol% palládium katalizátor bemérése mellett végezték. A C-H alkenilezési reakcióban nem megszokott módon 20 mol% különleges ligandumot (*N*-[(+)-mentoxilkarbonil]-*L*-leucint) is alkalmaztak.<sup>302,303</sup> A kapcsolási reakciót követően a nyersterméket tetra-*n*-butilammónium-fluorid tetrahidrofurános oldatával kevertették, és így szabad fenolokat izoláltak. Továbbá az alkenilezési reakció különlegessége, hogy akrilsav-észterek mellett, sztirolszármazékokra is alkalmazható volt, így a pentafluorfenilsztirollal (**167**) kapcsolt analóg 83% termeléssel állt elő (**168**). Mindazonáltal a gyengén koordináló szabad hidroxilcsoportok is részt vehetnek a palladálás irányításában.<sup>304</sup> Ezt alátámasztva savas közegű C-H aktiválást és alkenilezést valósítottak meg 2-hidroxibifenileken (38. ábra, **F**).<sup>305</sup> A fenolos OH esetében az *orto*-palladálás nem kedvezményezett, azonban a 2-fenilfenol (**169**) fenilgyűrűjének *orto*-C-H aktiválásával keletkező hattagú palladaciklus már kellő stabilitással rendelkezik. Ezt kihasználva, kiterjesztették a reakciót *N*-([1,1'-bifenil]-2-il)acetamidok mono- és dialkenilezésére is.<sup>306</sup>





38. ábra. Közvetlen palládiumkatalizált C-H alkenilezési reakciók különböző irányító csoport jelenlétében. Acetanilidek (A), guanidinek (B), piridin-*N*-oxidok (C), *N*-metil-*N*-phenilpiridin-2-szulfonamidok (D), di-*tert*-butil(fenoxi)szilanok (E), 2-hidroxibifenilek (F) C-H aktiválása.

A C-H alkenilezések megvalósításával sok esetben olyan termékekhez jutunk, melyek könnyedén továbbalakulhatnak a reakció körülményei alatt. Az efféle reaktivitás útján teljesen új szerkezetekhez és mechanizmusokhoz juthatunk. Kínai kutatók megvalósították a 2-hidroxibifenillel analóg [1,1'-bifenil]-2-amin (**172**) alkenilezési reakcióját, azonban a 2'-vinilszármazékok helyett fenantridin-vázas vegyületeket kaptak (39. ábra, **174**, **175**).<sup>307</sup> A reakciót a hagyományos körülményeknek nevezhető 10 mol% Pd(II)-katalizátor, 2 ekvivalens Cu(II) oxidálószer és ecetsav hozzáadásával trifluoetanolban, 90 °C-on végezték el. Megfigyelték, hogy ha a reakcióelegybe 4 ekvivalens sztirolt (**173**) mérnek, akkor 6-benzilfenantridin (**174**) keletkezik 67% termelés mellett, míg ha 10 ekvivalens metil-akrilátot (**11**) használnak, úgy dimetil 2-(fenantridin-6-il)glutarát (**175**) keletkezik 85% termeléssel. A kutatók részletesen vizsgálták a reakció mechanizmusának egyes lépéseit. Az amin irányításával a regioszelektív palladálás és a  $\beta$ -hidrid eliminációs lépést követően az alkenil termékhez juthatunk (**A**), melyet alacsony termeléssel izoláltak és vizsgálták a ciklizációs körülményeket. A palládiumkatalizált intramolekuláris hidroaminálás a (**B**) terméket adja, mely egy ismételt  $\beta$ -hidrid eliminációt szenved el és így a reakció körülményei között instabil *exo*-kettőskötéses vegyületet eredményezi (**C**). Sztirolok alkalmazása esetén (**I.**) egy gyors aromatiszációval kapjuk meg a (**174**) terméket, míg az elektronban szegényebb akrilamidok esetén egy aza-Michael reakcióban a (**175**) glutársav-észter származékhoz juthatunk.



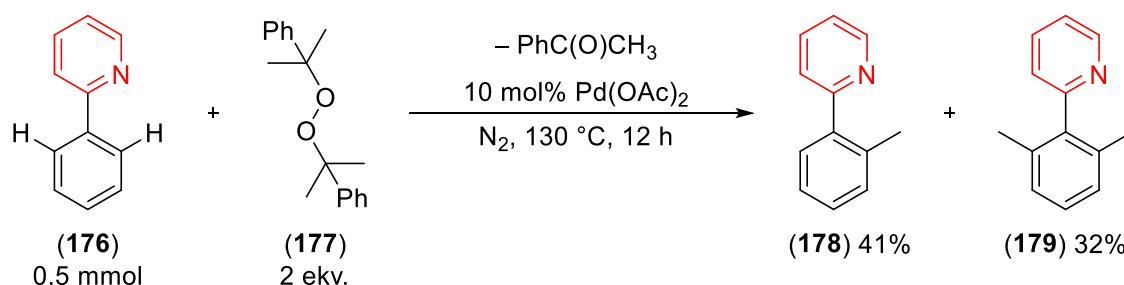
39. ábra. Fenantridinek szintézise [1,1'-bifenil]-2-aminból C-H alkenilezés útján.

Ezen az elven ciklizálhatók [1,1'-bifenil]-2-szulfonamidok, 2-fenilfenolok, 2-aril-3-hidroxi-2-ciklohexenonok, állíthatók elő flavonok és kumarin-származékok vagy nyerhetők kromán- és benzo[*a*]fenazin-vázás vegyületek.<sup>308-313</sup> Továbbá érdemes megemlíteni, hogy a C-H aktiválás útján a kettőskötés kialakítható allének, acetilének felhasználásával is, melyek sok reakcióban intramolekuláris módon beépíthetők és a migrációs lépésekkel irányító csoportként viselkednek.<sup>54,314-321</sup>

#### 4.3.4. Aromás vegyületek regioszelektív alkilezése irányított C-H aktiválás útján

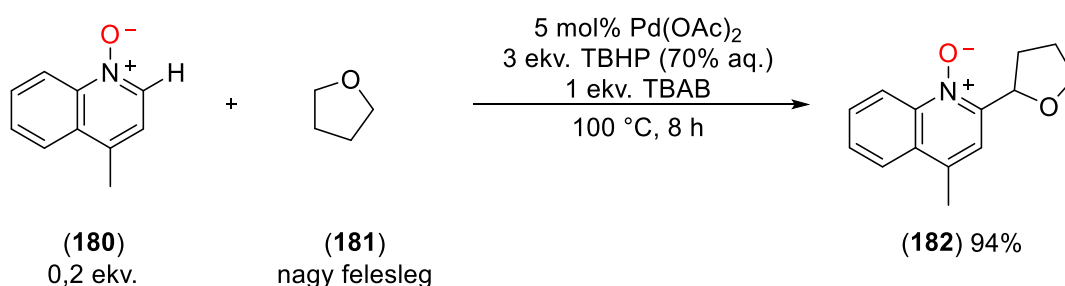
Az aromás vegyületek palládiumkatalizált közvetlen *orto*-alkilezése az arilezéshez és az alkenilezéshez képest rövid irodalommal rendelkezik. C-H alkilezésre már láthattunk példát a Catellani-reakció keretében (6. ábra), vagy a kétmagvú palládiumkomplexek metil-jodiddal történő bontásánál (30. ábra). A palládium katalizátor alkalmazása esetén problémát jelenthet az alkil-Pd-komplex instabilitása, így a  $\beta$ -hidrid elimináció, míg az alkilezőszer oldaláról pedig esetenként az illékonyág és az erélyes, magashőmérsékletű reakciókörülmények. Az irányított alkilezési reakciók csak a C-H aktiválás legújabb korában jelentek meg, a Pd háttérbe szorulásával, elsősorban Rh, Ru, Ir, Co, Cu, Ni fémek alkalmazása mellett.<sup>322-345</sup> Ennek ellenére találhatunk értékes és változatos átalakításokat palládiumkatalizált alkilezési reakciókra.

C.-J. Li és kanadai kutatócsoportja publikálta aromás vegyületek közvetlen palládiumkatalizált metilezését, melyhez szerves peroxidokat használtak fel (40. ábra).<sup>346</sup> A reakciókörülmények optimalizálása során rájöttek, hogy a palládium jelenléte nélkül nem történik alkilezési reakció. Megállapították továbbá, hogy *tert*-butil-hidroperoxid nem alkalmazható, azonban *tert*-butil-perbenzoát, *tert*-butil-kumil-peroxid és dikumil-peroxid felhasználásával kaptak metilezett termékeket. A reakciót 2-fenilpiridinnel (**176**), 10 mol% palládium(II)-acetáttal és 2 ekvivalens dikumil-peroxiddal (**177**) 130 °C-on elvégezve sikerült metilezést megvalósítani. A reakció szelektíven a fenilgyűrű *orto* pozíciójában valósult meg, azonban a mono- és diszubsztituált termékek arányát nem tudták befolyásolni, így azokat rendre 41% (**178**) és 32% (**179**) termeléssel kapták meg. A peroxid bomlásából acetofenon maradt vissza.



40. ábra. 2-fenilpiridin *orto*-metilezése.

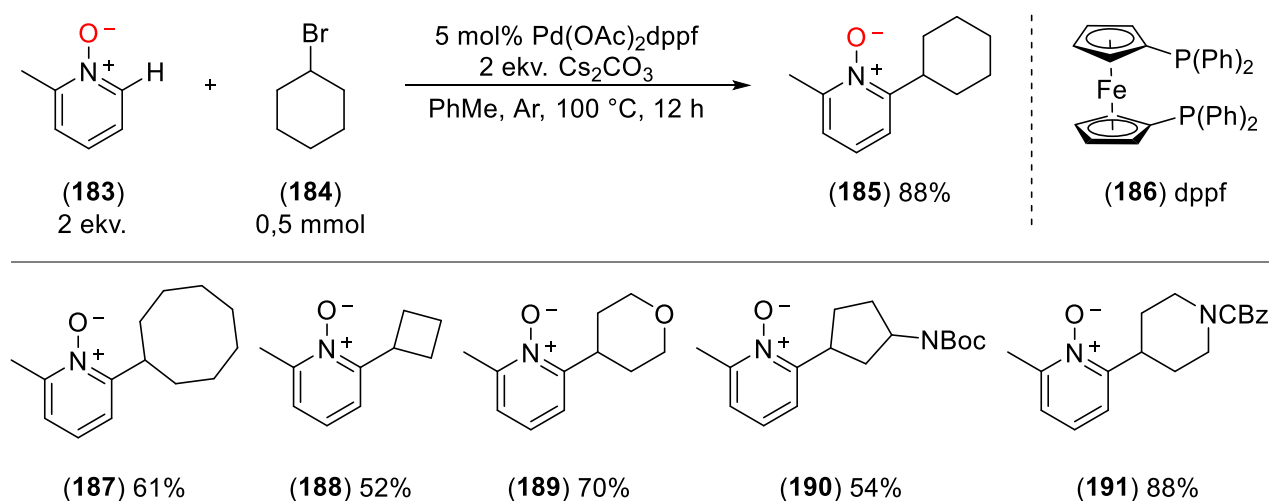
A szerves peroxidok reaktivitását más kutatócsoportok is kihasználták, ezzel lehetővé téve kinolin-*N*-oxidok közvetlen C2-alkilezését éterekkel (41. ábra).<sup>347</sup> Az optimális körülmények megállapítása után 4-metilkinolin-*N*-oxidot (**180**) *tert*-butil-hidroperoxid (TBHP) és tetra-*n*-butil-ammónium-bromid (TBAB) jelenlétében, tetrahidrofurán (**181**) oldószerben 100 °C-on kevertették 8 órán át. A feldolgozást követően a (**182**) terméket 94% termeléssel izolálták.



41. ábra. 4-metilkinolin-*N*-oxid *orto*-alkilezése tetrahidrofuránnal.

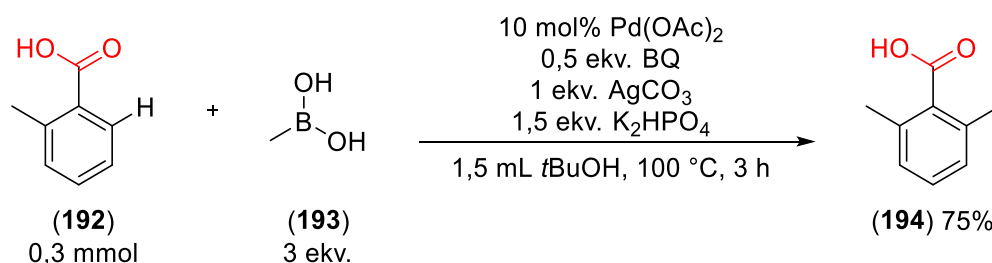
Feltételezéseik szerint az oldószerből egy  $\alpha$ -tetrahidrofuranil gyök keletkezik, mely a C-H aktiválási ciklusba kapcsolódhat. A reakciót kiterjesztették tetrahidropirán, dioxán kinolin-*N*-oxidokkal való C-C kapcsolására is.

Az *N*-oxidok  $C(sp^2)$ - $C(sp^3)$  közvetlen kapcsolási reakcióját elvégezték ciklikus alkil-bromidokkal is (42. ábra). A reakció modell-vegyületének az egyszeres aromás *orto*-C-H aktiválást lehetővé tévő 2-metilpiridin-*N*-oxidot (**183**) választották, melyet feleslegben alkalmazva 0,5 mmol ciklohexil-bromiddal (**184**) reagáltattak 1,1'-bisz(difenilfoszfino)ferrocénnel komplexált palládium(II)-acetát katalizátor és cézium-karbonát bázis jelenlétében. A (**185**) terméket 88% termeléssel izolálták. A direkt C-H alkil-kapcsolást kiterjesztve ciklooktil- (**187**), ciklobutil- (**188**), 4-tetrahidropiránil- (**189**) valamint *N*-védett 3-ciklopentilamin- (**190**) és piperidin-származékokat (**191**) izoláltak közepes és jó termeléssel.



42. ábra. 2-metilpiridin-*N*-oxid közvetlen kapcsolása ciklikus alkil-bromidokkal.

Az alkil-bromidokhoz hasonlóan palládiumkatalizált C-H aktiválás útján mono- és dialkilezett 2-fenilpiridineket állítottak elő alkil-jodidok felhasználásával.<sup>348</sup> Benzoátokból, 1,2-diklóretánból (DCE) és dibrómmetánból kiinduló alkilezést követő ciklizációs reakcióban dihidrokumarin és 1-izobenzofuranon-vázás vegyületeket szintetizáltak.<sup>349</sup> Kelát-képző irányító csoportokkal ellátott aromásokat primer és szekunder alkil-jodidokkal, -bromidokkal és -kloridokkal reagáltatva szelektív *orto*-helyzetű alkilezést valósítottak meg.<sup>247,350</sup>

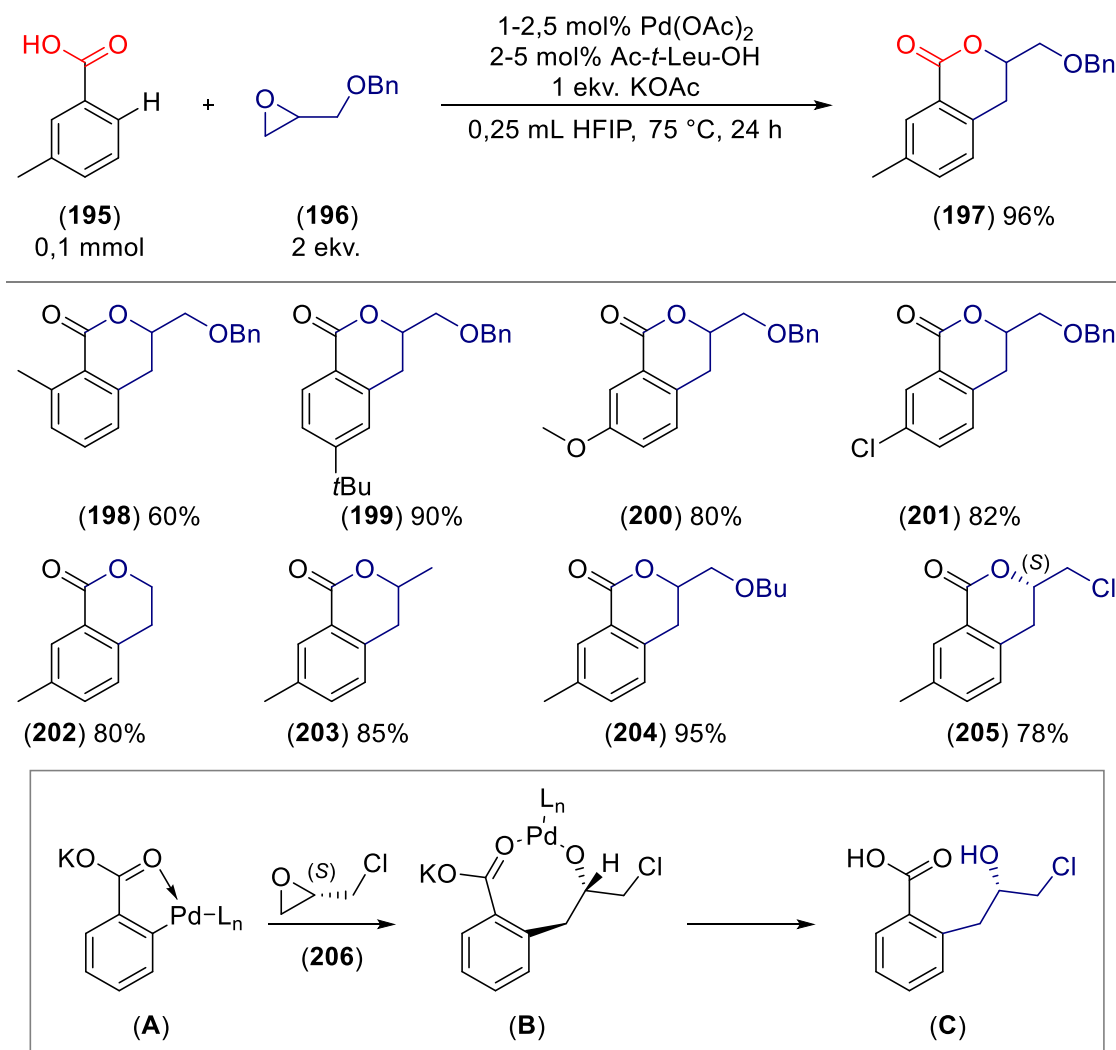


43. ábra. 2-metil-benzoészav C6 metilezése C-H aktiválás útján.

J.-Q. YU és kutatótársai széleskörűen vizsgálták a Pd(II)-Pd(0) cikluson keresztül megvalósított regioszelektív alkilezési reakciókat (lsd. részletesen 16. ábra). Elsőként bemutatták trimetil-boroxinok és metilbórsav (**193**) felhasználásával 2-fenilpiridinek, benzo[*h*]kinolin, és *N*-fenil-pirazol C-H alkilezését.<sup>351</sup> A reakciót tovább vizsgálva benzoészavak *orto*-metilezését is

elvégezték (43. ábra).<sup>352</sup> A közvetlen C-H aktiválás útján megvalósított alkilezést palládium(II)-acetát katalizátor, 1,4-benzokinon és ezüst(I)-acetát oxidálószerrel mellett kálium-hidrogén-foszfát bázis jelenlétében 100 °C-on *tert*-butanolban végezték. 2-metilbenzoésav (**192**) *orto*-metilezésével 2,6-dimetilbenzoésavat (**194**) állítottak elő 75% termeléssel.

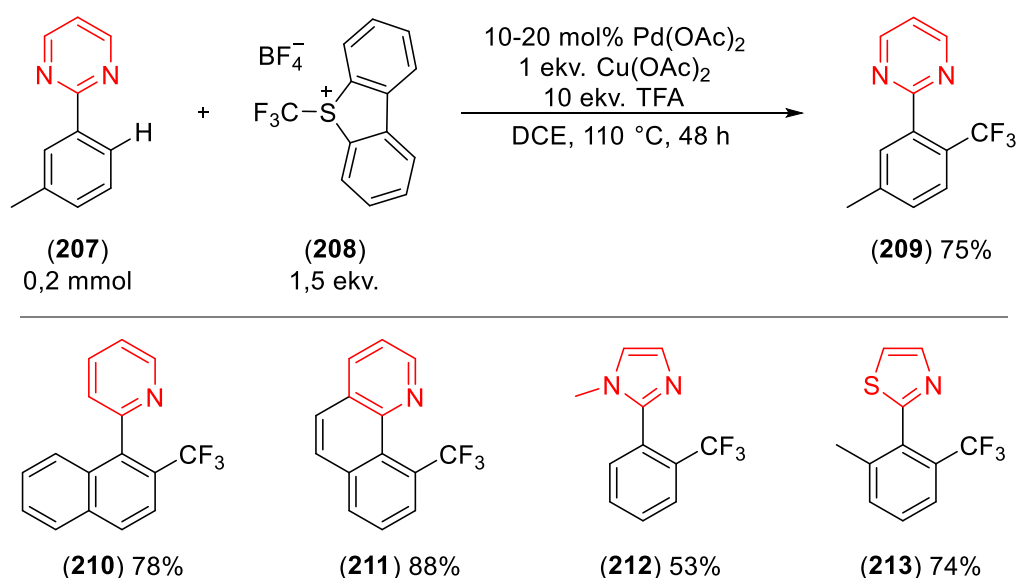
Alkil-bórsavak és kálium-aril-trifluorborát sók felhasználásával aromás szulfonamidok C2-, aril-ecetsavak C2-, indolok C2-, oxazolok C5-, és 2-fenilpiridinek C2'-alkilezését valósították meg.<sup>299,302,353-356</sup>



44. ábra. 3,4-Dihidroizokumarinok közvetlen szintézise benzoésavak és epoxiok felhasználásával.

KANAI és munkatársai a direkt C-H aktiválást a szintetikus szempontból hasznosnak igen mondható epoxidok gyűrűnyitásával egybekötve, a 2-fenilpiridinek C(sp<sup>2</sup>)-C(sp<sup>3</sup>) kapcsolási reakciójára is kiterjesztették.<sup>357</sup> Nemsokkal később YU és munkatársai publikálták kísérleteiket, melyben benzoésavakból és epoxidokból közvetlen C-H aktiválást követő laktonizációval 3,4-dihidroizokumarinokat állítottak elő (44. ábra).<sup>358</sup> Az *orto*-alkilezési reakció optimális körülményeit 1-2,5 mol% palládium(II)-acetát katalizátor, 2-5 mol% ligandum (*N*-acetyl-*tert*-leucin) és 1 ekvivalens kálium-acetát bázis jelenlétében, hexafluorizopropil-alkohol (HFIP) oldószer felhasználásával 75 °C-on végezték. 3-metilbenzoésavból (**195**) és *O*-benzilezett glicidolból (**196**) kiindulva 96% termeléssel kapták a kívánt (**197**) terméket. Az *orto*-metilcsoport megjelenésével a termelés 60%-ra csökkent (**198**) azonban a *para* pozícióban elhelyezett nagy térigényű *tert*-butil-

csoport jelenléte nem befolyásolta az átalakítást és 90% termeléssel izolálták a **(199)** származékot. A reakció teljesítőképessége csak kis mértékben függött a 3-metoxi- **(200)** vagy 3-klór- **(201)** szubsztituens megjelenésétől. A ciklizálási reakció kiterjeszhetőségét megvizsgálták az epoxidok oldaláról is, így sorra izolálták a termékeket etilén-oxidból 80% **(202)**, propilén-oxidból 85% **(203)** és 2-(fenoximetil)oxiránból **(204)** 95% termeléssel. Reakciójuk teljesítőképességének bemutatása érdekében 3-metilbenzoesavat **(195)** (*S*)-(+)-epiklórhydrinnel **(206)** reagáltatva az (*S*) abszolút konfigurációjú **(205)** vegyülethez jutottak 78% termeléssel (ee >99%). A reaktivitás megértése érdekében több kísérletet is végeztek, melyek alapján arra a következtetésre jutottak, hogy a reakció során keletkező öttagú elektronban gazdag palladaciklus (44. ábra, **A**) egy redox-semleges  $S_N2$  gyűrűnyitási reakcióban a **(B)** intermediert adja, melyben az aril és az O egymáshoz képest *transz* állású. Az így hidroxialkilezett termék **(C)** a reakció körülményei között készségesen vesz részt az intramolekuláris észterezésben.



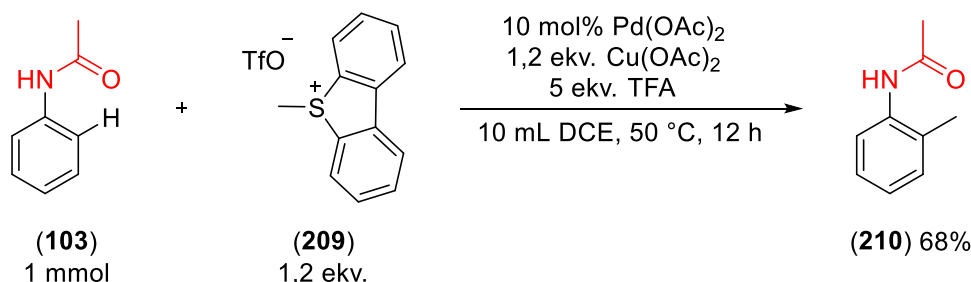
45. ábra. Trifluormetilezés *ortho*-C-H aktiválás útján.

Az aril-alkil vegyületek közvetlen szintéziseinek tárgyalása során nem haladhatunk el szó nélkül a perfluoralkil analógok előállítása mellett. A palládiumkatalízis szempontjából a perfluoralkil láncok alkalmazása további előnyöket jelent, hiszen az alifás láncon  $\beta$ -H hiányában nem valósulhat meg elimináció, így stabilabb komplexek keletkezhetnek és a szintézisek könnyebben irányíthatóvá válnak. A fluoralkilek homológ sorában a legnagyobb figyelmet a trifluormetil-csoport kapta a biológusok és a kémikusok körében is. A közvetlen és szelektív trifluormetil-csoport kapcsolása komoly szintetikus kihívást jelentett, a trifluormetil-halidok csökkent reaktivitása és illékonyága miatt. Ennél fogva, a direkt C-H aktiválásban fontos mérföldkövet jelentett az UMEMOTO által kifejlesztett reagens, az 5-(trifluormetil)dibenzotiofénium-tetrafluorborát **(208)** alkalmazása (45. ábra).<sup>359</sup> A trifluormetil-szulfóniumsó előnye a trifluormetil-jodiddal (forráspont -22,5 °C) szemben, hogy a nagyobb molekulatömeg és ionos kötések révén egy könnyen kezelhető szilárd vegyület formájában használhatjuk fel a reaktánst. További előnyként szolgál, hogy **(208)** egy jó elektrofil trifluormetilező ágens, melyet így kiválóan alkalmazhatnak palládiumkatalizált reakciókban is.

YU és munkatársai közvetlen *ortho*-helyzetű trifluormetilezési reakcióban előállítottak trifluormetilezett 2-(3-metilfenil)metilpirimidin **(209)**, 2-(naftalin-1-il)piridin **(210)**, benzo[*h*]kinolin **(211)**,

*N*-metil-2-fenilimidazol (**212**) és 2-(*o*-tolil)thiazol (**213**) származékokat közepes és nagyon jó termelés mellett. Az *orto*-trifluormetilézési reakciót az Umemoto-reagens (**208**) alkalmazásával később kiterjesztették benzamidok, acetamidok és benzil-aminok közvetlen fluoralkilezésére is.<sup>360-362</sup>

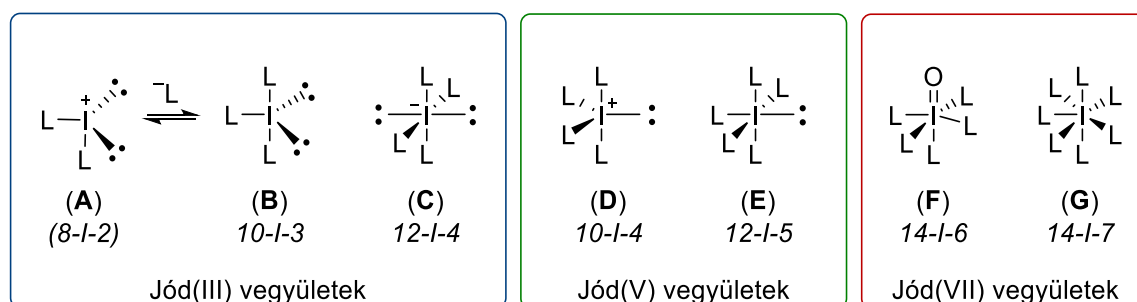
Kutatócsoportunkban SIMKÓ Dániel doktori kutatómunkája során szintetizált (alkil)dibenzotiofénium-triflát sókat és széleskörűen vizsgálta a palládiumkatalizált C-H aktiválásban való alkalmazhatóságukat, melyről 2018-ban az *Organic Letters* (ACS) folyóiratban jelent meg publikáció (46. ábra).<sup>363</sup>



46. ábra. *S*-metil-dibenzotiofénium-triflát só felhasználása acetanilid palládiumkatalizált *ortho*-C-H aktiválásban.

#### 4.4. Hipervalens jódvegyületek tulajdonságai és csoportosításuk

A jódot számos kémiai átalakításból ismerhetjük, melyekben jellemzően jodidként -1-es, vagy elemi jód formájában 0 oxidációs állapotban használják fel. Mivel a periódusos rendszer p-mező nemfémesei közül a legnagyobb atommérettel és a legkisebb elektronegativitással rendelkezik, elektronrendszere könnyen polarizálható. Ezen tulajdonságokkal összefügg, hogy a halogének sorában a jódot a legkönnyebb oxidálni, így gyakran képez +3, +5 és +7 oxidációs állapotú vegyületeket (47. ábra).<sup>364</sup> +3 és +5 oxidációs állapotú jódvegyületek esetén számos szerves vegyületet is ismerünk, de I(VII)-vegyületek közül csak szervesetlen oxidok és fluoridok léteznek. A +5 oxidációs állapotú szerves jódvegyületeket is elsősorban erélyes oxidálószerekként használják.<sup>365</sup> Az egyik legismertebb I(V)-vegyület a Dess–Martin perjodinán (DMP), melyet primer-alkoholok aldehidekké és szekunder alkoholok ketonokká történő szelektív oxidációjában széleskörűen használnak.<sup>366</sup> Szintetikus szerves kémiai szemmel nézve azonban a legnagyobb jelentőséggel, és egyben kémiai változatossággal is a jód(III)-vegyületek rendelkeznek, így figyelmünket most ezen reagensekre irányítjuk. A jódvegyületeket csoportosíthatjuk az I központi atom környezetében megtalálható elektronok száma (*N*) és a kapcsolódó ligandumok (*L*) száma alapján (47. ábra, *N*-I-*L*).<sup>367,368</sup>

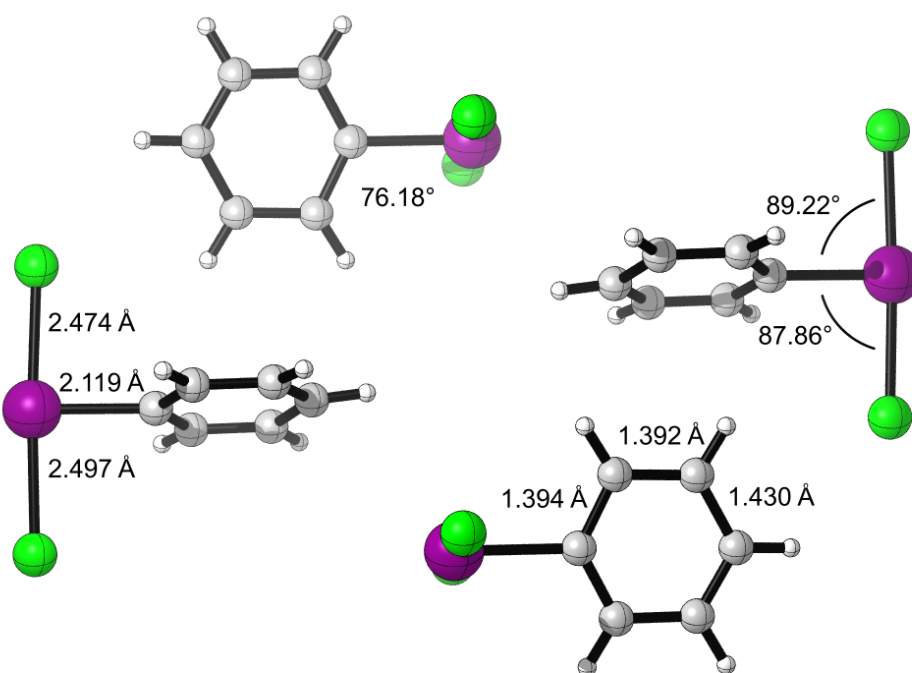


47. ábra. A hipervalens jódvegyületek csoportosítása oxidációs állapotuk alapján.



A vegyületek nem megszokott kötésrendszerére utal a IUPAC által elfogadott  $\lambda^n$  nevezéktan is, ahol kitevőbe helyezett  $n$  formális neutrális állapotban jelzi az egyszeres kötések számát, így a jód(III)-vegyületek elnevezésére a  $\lambda^3$ -jodán míg a jód(V)-vegyületek esetén  $\lambda^5$ -jodán nevezéket használjuk.<sup>369</sup> Mindazonáltal a hagyományos nevezéktan széleskörűen megmaradt az irodalomban a jól megszokott angol rövidítéseknek köszönhetően. A jód szerves vegyületeiben leggyakrabban 1-es vegyértékállapotban van, de képes 3 és 5 kötés kialakítására is. A  $\lambda^3$ -jodánok esetén a töltés nélküli formában (47. ábra, **B**) a jód nemkötő elektronjait beleszámítva 10 elektron található meg a vegyértékhéjon, ami így formálisan nem elégíti ki az oktett-szabályt. 1969-ben MUSER javaslatára a V-VIII főcsoportbeli elemek magasabb vegyértékű kötésrendszerének leírására bevezették a hipervalencia fogalmát.<sup>370,371</sup> Az axiális tengelyen elhelyezkedő L-I-L 3 atom egy 4 elektronos 3 centrumos kötésrendszert alakít ki, míg az ekvatoriális L hagyományos 2 elektronos két centrumos kovalens kötésben vesz részt.<sup>372,373</sup> Ebből adódik, hogy a két egymáshoz képest *transz*-állású axiális ligandum kötései polarizáltabbak, gyengébbek, és az átmenetifémekhez hasonló módon könnyen labilizálhatók.<sup>374,375</sup> Elektron-rendszerükből adódóan a  $\lambda^3$ -jodánok a vegyértékhéj elektronpár taszítási elmélet (VSEPR,  $AX_3E_2$ ) alapján is az előre jósolt T-alakú geometriát veszik fel.

A szerves jód(III)-vegyületek felfedezésére már az XIX. század elején sor került, azonban az első szerves  $\lambda^3$ -jodánok kémiaja, a (diklór- $\lambda^3$ -jodanil)benzol (**99**) előállításával kezdődött 1886-ban.<sup>376</sup> Az hipervalens jódvegyületek kémiaja az 1980-as évekig csak kis mértékben fejlődött,<sup>377,378</sup> majd azt követően a modern preparatív kémia egyik fontos és kutatott területévé vált.<sup>364,379-381</sup> A jodozobenzol-diklorid (**99**) pontos szerkezetét egykristály röntgendiffrakciós mérésekkel is meghatározták (48. ábra).<sup>382-384</sup> A kísérleti adatokból jól látható a torzult trigonális bipiramis geometria, melyben a Cl-I-Cl és a benzol síkja egymásra közel merőlegesen ( $76,18^\circ$ ) helyezkedik el, illetve a  $88-89^\circ$ -os C-I-Cl kötőszög. További érdekes szerkezeti tulajdonságként leolvasható a C-C és a C-I közötti kötéstávolság-különbség.

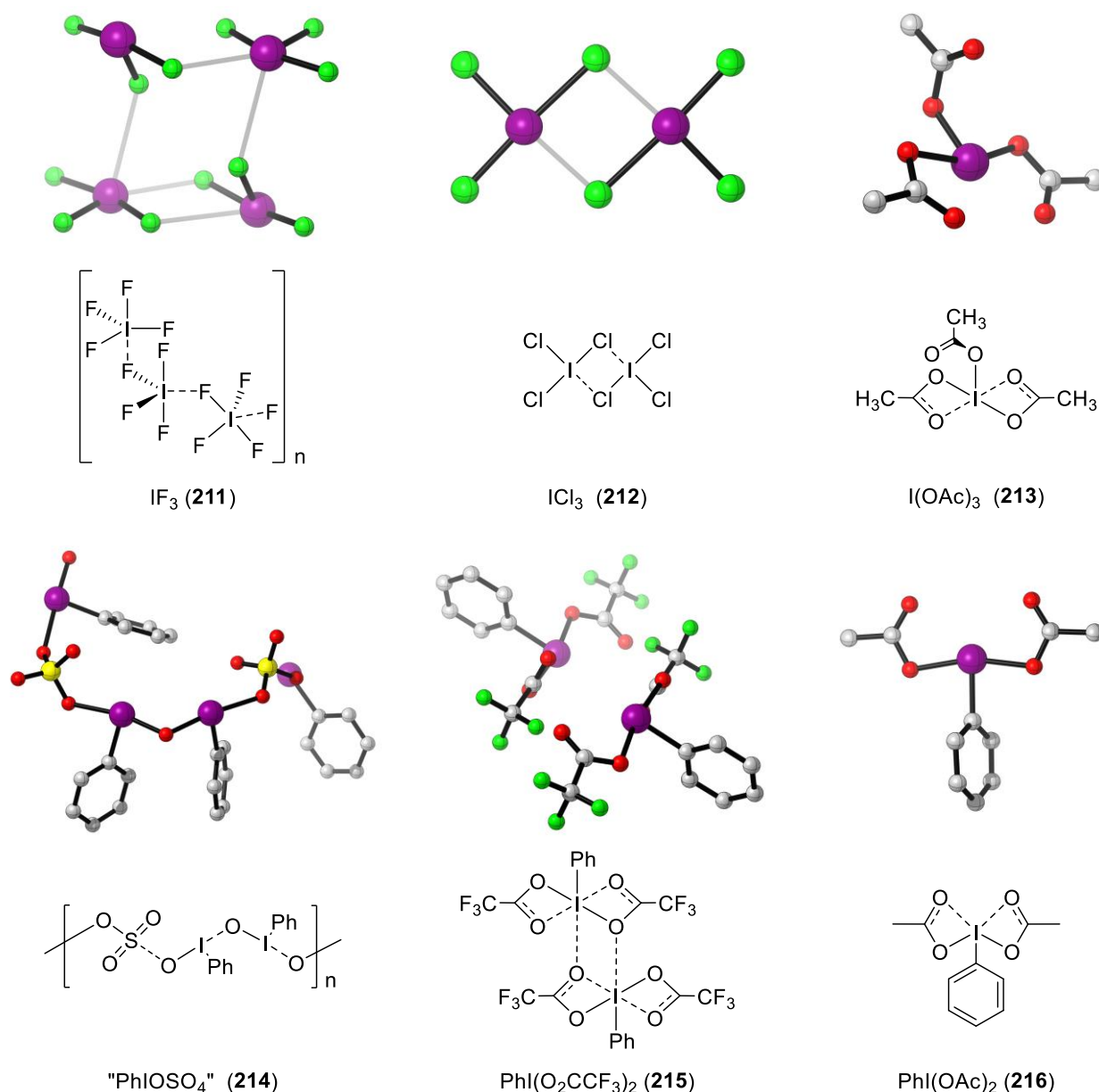


48. ábra. A  $\text{PhICl}_2$  (**99**) egykristály röntgendiffrakciós méréssel meghatározott szerkezete és elemi cellája.<sup>384</sup>



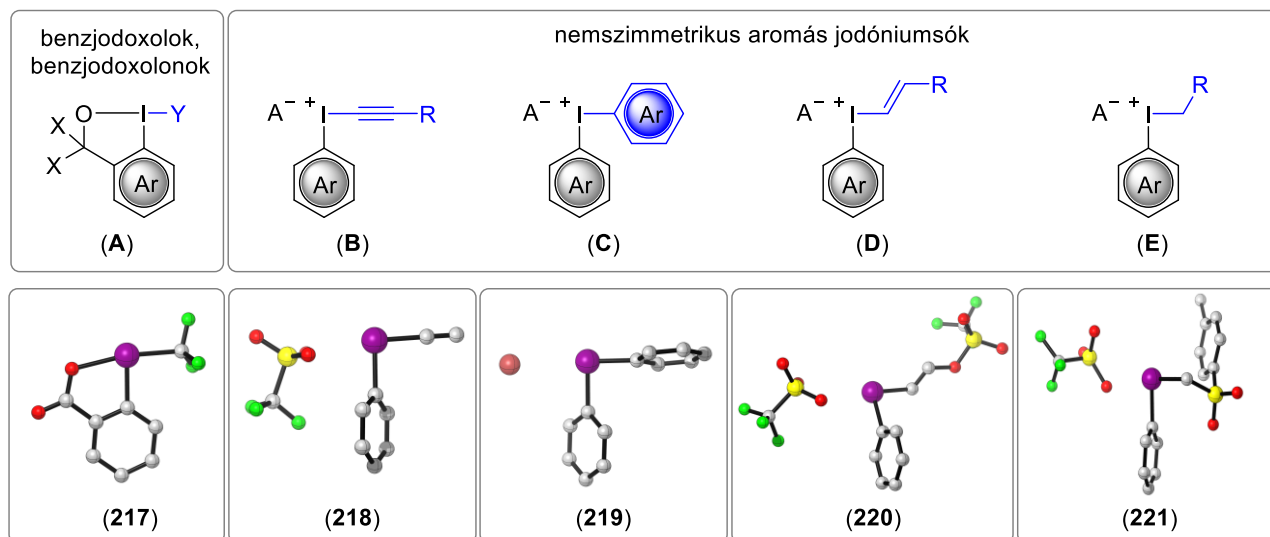
A 4 elektronos 3 centrumos kötésrendszerből adódóan a jód és a két klór atom közötti távolság szilárd fázisban nem egyezik meg, amelyre a vegyület kationos formáját kihangsúlyozó, fenil-klórjodónium-klorid (**99**) neve is utal.

Az irodalomban számos példát találhatunk a különböző szerkezetű hipervalens jód(III)-vegyületekre. Az elektronhiányos kötésrendszer egyik következménye, hogy a vegyületek elektronsűrűségének változtatásával befolyásolható a szerkezet és a reaktivitás. Ennél fogva nem ritka polimerek és oligomerek képződése sem. Erre lehet példa a  $-28\text{ }^{\circ}\text{C}$ -on diszproporcionálódás közben elbomló jód-trifluorid (**211**), vagy a szerves részletet tartalmazó jodozil-benzol és különböző oligo-származékai (**214**). A jód-trikloridról (**212**) elmondható, hogy szintén reaktív azonban a fluoriddal ellentétben csak  $60\text{ }^{\circ}\text{C}$  felett diszproporcionál (ICl és  $\text{Cl}_2$ ), és kristályos állapotában planáris dimereket képez. A stabilis, de levegő nedvességével azonnal elreagáló bisz(trifluoracetoxi)jódbenzol (**215**) kristályszerkezetében szintén dimer vegyületet alakít ki. A trifluoracetát oxigénje a másik molekula jód atomjával másodlagos intermolekuláris kötéseket képez.



49. ábra. Változatos szerkezetű gyakran használt  $\lambda^3$ -jodánok egykristály röntgendiffrakciós szerkezetei. Jód-trifluorid (**211**),<sup>385</sup> jód-triklorid (**212**),<sup>386</sup> jód-triacetát (**213**),<sup>387</sup> jodozil-benzol szulfát oligomere (**214**),<sup>388</sup> PIFA (**215**),<sup>389</sup> DIB (**216**).<sup>390</sup>

A klorid és trifluoracetát ligandumokat acetátra cserélve nő az elektronsűrűség mind a jód(III)-acetát (**213**) mind a diacetoxijódbenzol (**216**) központi jód atomja körül, ami jelentősen megnöveli a stabilitást és a diacetoxijódbenzol (**216**) esetében egy könnyen kezelhető, különleges bánásmódot nem igénylő kereskedelmi forgalomban is megvásárolható stabil vegyületet eredményez. Kristályos formájában monomerként léteznek, és a központi jód atom körül planáris pentagonális elrendeződés valósul meg. Az említett jódvegyületeket kiindulási anyagként szimmetrikus és nemszimmetrikus aromás jodóniumsók előállítására használják fel.



50. ábra. Nemszimmetrikus aril-jodóniumsók csoportosítása a ligandumként kapcsolódó szénlánc hibridizációs állapota alapján. Példák: Togni II reagens (**217**),<sup>391</sup> etinil-(fenil)jodónium-triflát (**218**),<sup>392</sup> Difenijodónium-bromid (**219**),<sup>393</sup> (E)-fenil-(2-trifloxivinil)jodónium-triflát (**220**),<sup>394</sup> fenil(tozilmetil)jodónium-triflát (**221**).<sup>395</sup>

A hipervalens  $\lambda^3$ -jodánok egyik fontos csoportját képezik a 2-jódbenzoesavból (50. ábra, **A**,  $2X = O$ ) előállítható benzjodoxolonok és a velük rokon dimetil-benzjodoxol származékok (50. ábra, **A**,  $X = CH_3$ ), melyek Y ligandumát alkinil, alkenil vagy akár trifluormetil részlettel helyettesítve kiváló elektrofil reagensekhez juthatunk.<sup>391,396,397</sup> A kötött ciklikus szerkezet révén jellemzően síkalkatú, a nyílt láncú társaikhoz képest termikusan stabilabb és kisebb reaktivitású, kifelé semleges molekulákat képeznek.<sup>398-400</sup>

A szerves jód(III)-vegyületek legnagyobb halmazát az ionos jodóniumsók képezik. A pozitív töltéssel rendelkező központi jódhoz két ligandum közvetlenül kovalens kötéssel kapcsolódik egymással közel  $90^\circ$ -os szöget bezárva, melynek geometriáját a harmadik távolabbi ( $2,3-3,2 \text{ \AA}$ ) anionja azt T-alakra egészíti ki. A polarizáció szélsőséges esetében a legnagyobb elektronegativitású ligandum eltávolodik a jód közeléből és teljesen ionos vegyület keletkezik. A jodóniumsók oldatát többek között tömegspektrometriai mérésekkel vizsgálva az ionos jelleget kísérleti módszerrel is alátámasztották.<sup>401,402</sup> Amennyiben a jódhoz kapcsolódó két ligandum azonos, akkor szimmetrikus, ha a ligandumok egymással nem egyeznek meg, úgy nemszimmetrikus jodóniumsókról beszélhetünk. A gyakorlatban az előállítási módszerek, a könnyen hozzáférhető kiindulási anyagok, és a kezelhetőség miatt a nemszimmetrikus jodóniumsók egyik liganduma egy aromás, legtöbbször egyszerűen egy fenilgyűrű. A jódhoz kapcsolódó másik szerves ligandumot szabadabban változtathatjuk, így lehet alkinil, egy másik aril, alkenil vagy alkil részlet (50. ábra, **B-E**). A nemszimmetrikus alkinil-(aril)- alkenil-(aril)- és alkil-(aril)jodóniumsók esetén az aromás gyűrű ekvatoriális helyzetben található, míg a szerves ligandum vagy a nagyobb elektronegativitású funkciós csoport axiálisan helyezkedik el. A geometriából és az elektronhiányos kötésrendszerből

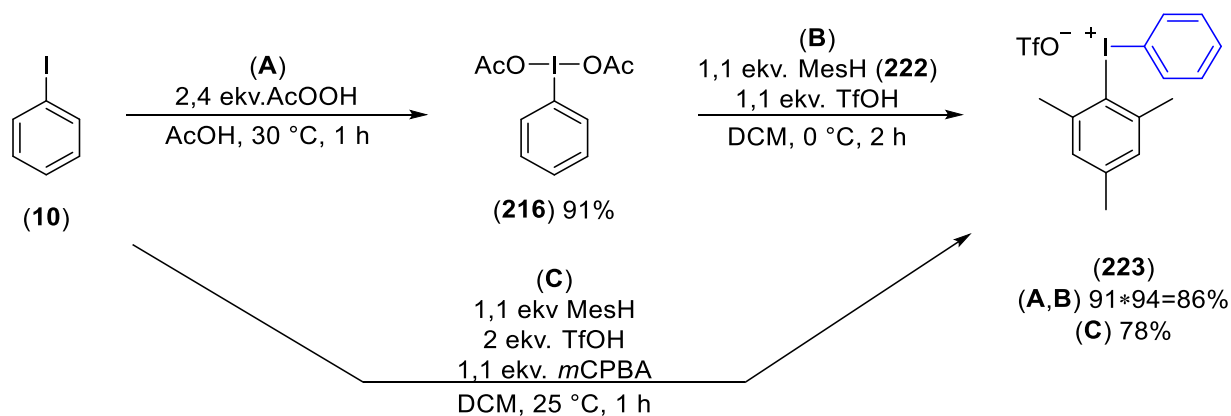
fakadóan a nemszimmetrikus jodóniumsók kiváló elektrofil reagensként viselkedve vehetnek rész alkinilezési, arilezési, alkenilezési vagy alkilezési reakciókban.

A következőkben bemutatom a jodóniumsók jellemző előállítási módszereit és alkalmazási területeit. A diariljodóniumsók rövid ismertetése után részletesen bemutatom az alkil-(aril)- és az alkenil-(aril)jodóniumsók előállítási és alkalmazásai módszereit.

#### 4.4.1. Nemszimmetrikus diariljodóniumsók előállítása és felhasználásuk

A két aromás részlettel rendelkező jód(III)-vegyületek a jodóniumsók legismertebb képviselői. A szimmetrikus és nemszimmetrikus diariljodóniumsók előállítására számos módszert ismerünk. A jód(III)-vegyületet elemi jód vagy aril-jodid oxidációs reakciójával kapják, majd ezt követően egy ligandumcserét hajtanak végre egy aromás boráttal, sztannáttal vagy szilánnal.<sup>403-407</sup> Lehetséges az aromások szervesen I(III)-vegyületekkel való közvetlen kezelése is.<sup>408,409</sup> A jód vagy jodid oxidációjához erős oxidálószeret, pl. fluor vagy klórgázt,<sup>410-412</sup> xenon-difluoridot,<sup>413</sup> perszulfátot,<sup>414,415</sup> peroxidokat,<sup>416</sup> perborátot és persavakat,<sup>417,418</sup> hipokloritokat,<sup>419</sup> tömény salétromsavat,<sup>420</sup> vagy újabban elektrokémiai oxidációt alkalmaznak.<sup>421</sup> Előállításukat azonban a legtöbb szintetikus eljárásban a hipervalens jódvegyületekre széleskörűen jellemző aril-jodid oxidációját követő aromás ligandumcsere módszerrel végzik.<sup>422</sup> Lehetőség van közvetlenül jódból és aromás vegyületekből kiindulva oxidálószer jelenlétében végrehajtott „egy üst” eljárás megvalósítására is.<sup>423,424</sup>

A nemszimmetrikus diariljodóniumsók előállítását praktikusán megvalósíthatjuk az aril-jodid felhasználásával (51. ábra). Jódbenzolt (**10**) feleslegben vett peracetsavval 30 °C-on reagáltatva, több grammos méretben kiváló 91% termeléssel, 1 óra alatt juthatunk a diacetoxi-jódbenzolhoz (**216**, 51. ábra, **A**).<sup>425</sup> Ezt tovább reagáltatva 1,1 ekvivalens mezitilénnel (**222**) és trifluormetánszulfonsavval 0 °C-on diklórmétán oldószerben 94% termeléssel (a kétlépésre számítva 86% összesített termeléssel) juthatunk fenil-(mezitil)jodónium-trifláthoz (**223**, 51. ábra, **B**).<sup>426,427</sup> A reakció előnye, hogy a diacetoxi-jódbenzol (**216**), valamint aril-jodidok kereskedelmi forgalomban széleskörűen elérhetők, az eljárásban olcsó kiindulási anyagok használhatók fel és kiváló termeléssel valósítható meg a változatos szerkezetű nemszimmetrikus jodóniumsók szintézise.

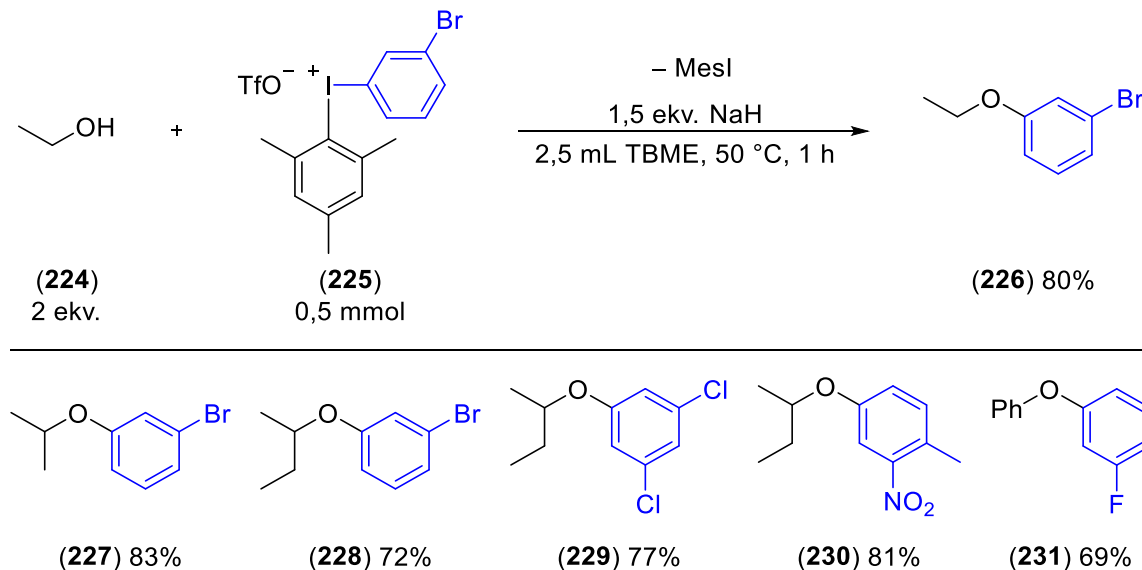


51. ábra. Modern szintézismódszerek a nemszimmetrikus fenil-(mezitil)jodónium-triflát (**223**) előállítására.

B. OLOFSSON és kutatócsoportja „egy üst” eljárást dolgozott ki nemszimmetrikus diariljodóniumsók előállítására (51. ábra, C).<sup>428,429</sup> Módszerükben – hasonlóan az előzőkhez – aril-jodidokból és aromás vegyületekből indultak ki. A jód oxidációját *meta*-klór-perbenzoesavval (*m*CPBA) *in situ* végezték el. A keletkező I(III)-vegyület a trifluormetánszulfonsavas közegben azonnal reagál az aromás vegyülettel egy aromás elektrofil szubsztitúciós reakcióban. Az aromás vegyületek gondos megválasztásával a regioszelektivitás jól irányítható mind a két aril gyűrűn. A módszert később kiterjesztették heteroaromás-(trimetoxifenil)jodóniumsók szintézisére is, melyekkel szelektív (hetero)arilezési reakciók hajthatók végre.<sup>430</sup>

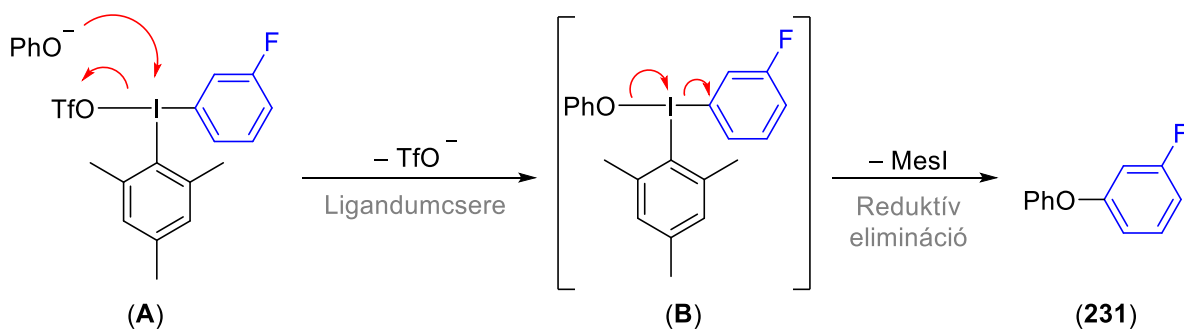
A diariljodóniumsókkal megvalósított fémmentes, réz- és palládiumkatalizált arilezési reakciókról 2016-ban egy összefoglalót tettünk közzé a Synlett folyóiratban.<sup>431</sup>

A diariljodóniumsók, mint elektrofil arilezőszerek, könnyedén reagálnak fémmentes körülmények között fenolokkal diaril-éterek szintézisét megvalósítva.<sup>432,433</sup> A felfedező kutatásokat követően STUART és munkatársai publikálták alifás alkoholok és fenolok reakcióját aril-(mezitil)jodónium-bromidok felhasználásával (52. ábra).<sup>434</sup> A reakció során a feleslegben vett etanolt (**224**) nátrium-hidrid erős bázissal deprotonálták, és *tert*-butil-metil-éterben 50 °C-on reagáltatták 3-brómfenil-(mezitil)jodónium-bromiddal (**225**). A reakció termékeként 80% termelés mellett izolálták az etil-3-brómfenil-étert (**226**). A C-O kapcsolási reakciót kiterjesztették izopropil-alkohol, 2-butanol 3-brómfenilezésére (**227**, **228**), valamint megvalósítottak 3,5-diklór-fenilezést (**229**) és 3-nitro-4-metilfenilezést (**230**) nagyon jó termelés mellett. Bemutatták, hogy reakciókörülményük használható fenolát 3-fluorfenilezésére is, mellyel 69% termelést értek el (**231**).



52. ábra. Alifás alkoholok és fenolok közvetlen arilezése diariljodóniumsókkal.

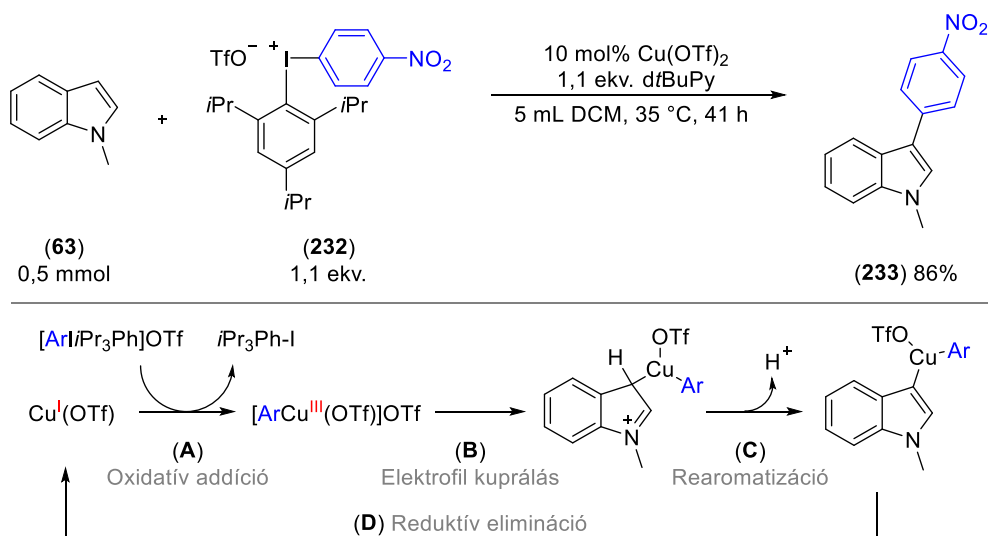
A nemszimmetrikus jodóniumsók alkalmazásánál a legnagyobb kihívást a szelektív aril-transzfer jelenti. Ez a probléma magától értetődően nem jelentkezik a szimmetrikus diariljodóniumsók esetén, de így a kémiai teret is korlátozzuk. Az arilezés mechanizmusa egy nukleofil szubsztitúciós lépéssel indul, mely során a jód(III)-vegyület anionját a nukleofilra cserélve (53. ábra, A) egy bomlékony **B** intermedierhez jutunk.



53. ábra. A nukleofil fenolát anion támadása a diariljodóniumsóra.

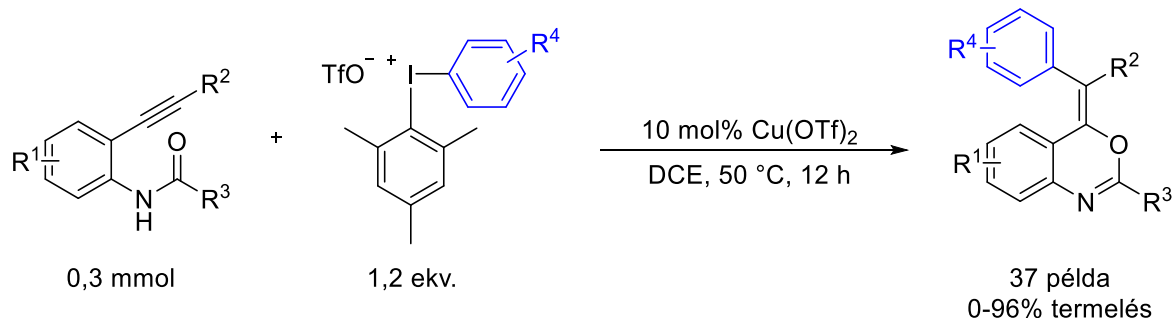
A nemszimmetrikus jodóniumsók aromás gyűrűinek elektronikus és szterikus sajátosságait befolyásolva lehetőségünk van kijelölni az átadni kívánt aromás részletet. Az elektronhiányos kötésrendszer és a jodóniumsók szerkezeteit figyelembe véve általánosan elmondhatjuk, hogy a nagyobb szterikus igényrel rendelkező, vagy elektronban gazdagabb aril részlet ekvatoriális, míg a kisebb térigényű vagy elektronhiányosabb szubsztituens a labilizáló anionnal szemben, axiális pozícióban helyezkedik el.<sup>435</sup> A kötésrendszer stabilizálódásából adódóan inkább az ekvatoriális aril-ligandum erősebb kovalens C-I kötése fog megmaradni, míg az elektronhiányosabb aromás ligandummal arilez.<sup>430,436-438</sup> A (B) bomlása a jód szempontjából tekinthető egy redukzív eliminációs lépésnek, melyet követően a kiváló távozó csoportként is felfogható mezitil-jodidot melléktermékként kapjuk. A nukleofil oldaláról megvizsgálva a reakciót egy átpolározódást (Umpolung) követő ligandum-rekombinációval megvalósuló arilezésről beszélhetünk, melyen keresztül a (231) termékhez jutunk. A reakció mechanizmusára több lehetséges elmélet is létezik, de ezeket részleteiben itt nem tárgyaljuk.<sup>439,440</sup>

A nemszimmetrikus diariljodóniumsók felhasználásával többek között megvalósították *N*-hidroxi-szukcinimid és -ftálimidek *O*-arilezését, *O*-védett hidroxil-aminok, *N*-aril-amindok, indolinok *N*-arilezését és tiofenolok *S*-arilezését is.<sup>431</sup> Kutatócsoportunkban GONDA Zsombor részletesen tanulmányozta elektronhiányos és elektronban gazdag, valamint szterikusan zsúfolt nemszimmetrikus diariljodóniumsók és pirazol-származékok *N*-arilezési reakcióját,<sup>441</sup> majd a tapasztalatokat figyelembe véve STIRLING András kutatócsoportjával közreműködve kvantumkémiiai számítások alapján javaslatot tettek a reakció mechanizmusára is.<sup>442</sup>



54. ábra. 1-metilindol rézkatalizált közvetlen C3-arilezése nemszimmetrikus jodóniumsók felhasználásával.

A C-nukleofilek közvetlen arilezése mellett megvalósították (hetero)aromás vegyületek arilezését is. M. J. GAUNT és munkatársai indol- és *N*-metilindolok C2- és C3-arilezési reakcióját a sztérikus szempontból jól megtervezett aril-(2,4,6-triizopropilfenil)jodónium-triflát só (**232**) felhasználásával végezték el.<sup>427</sup> A reakciót 10 mol% réz(II)-triflát és nagy térigényű nem nukleofil tulajdonságú 2,6-di-*terc*-butil-piridin (dtBuPy) bázis jelenlétében, enyhe körülmények között játszották le (54. ábra). A C3-helyzetű 4-nitrofenilezett *N*-metilindolt 86% (**233**) termeléssel izolálták. A reakció során Cu(I)-Cu(III) katalitikus ciklust feltételeztek.



55. ábra. 2-Etinilanilidek gyűrűzűrőssel egybekötött rézkatalizált arilezési reakciója.

Kutatócsoportunkban széleskörűen vizsgálták aril-(mezitil)jodónium-triflát sók rézkatalizált arilezési reakcióit. SINAI Ádám doktori kutatómunkája során tanulmányozta 2-etinilanilidek 6-*exo*-dig gyűrűzárással egybekötött karboarilezési reakcióját, mellyel benzoxazinok egy új csoportját szintetizálta (55. ábra).<sup>443</sup> A moduláris szintézist enyhe körülmények között jó és kiváló termelésekkel valósították meg. A ciklizálással új heterociklusos vegyületeket, köztük iminobenzoxazinokat és kromeno[4,3-*b*]kinolinokat szintetizáltak.<sup>444-447</sup>

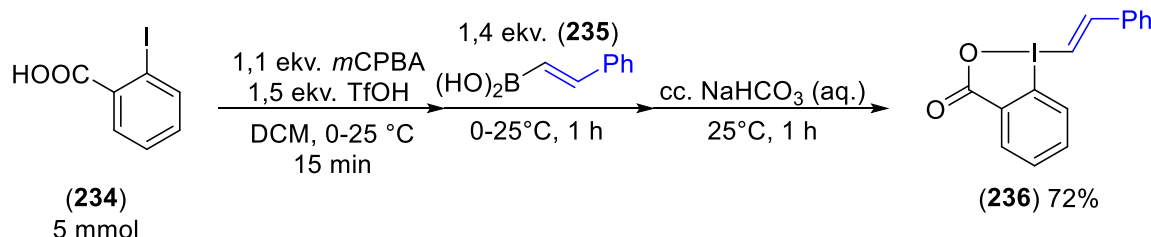
#### 4.4.2. Viniljodóniumsók szintézise és reaktivitása

Az alkenil-(aril)jodóniumsók irodalma a hipervalens diaril- $\lambda^3$ -jódánokéhoz képest jóval kisebb. Az aril és vinil részletet egyaránt tartalmazó hipervalens jódvegyületek irodalmában mindösszesen 150-200 publikációt számolhatunk össze az elmúlt 120 évből.<sup>364,381,448</sup> Ez egyrészt a diariljodóniumsókhoz viszonyított nagyobb reaktivitással és kisebb stabilitással, valamint a bonyolultabb előállítási módszerekkel magyarázható, de ennek ellenére komoly szintetikus lehetőségeket rejtenek magukban a közvetlen alkenilezési reakciók.<sup>449-452</sup> Az alkeniljodóniumsók előállítását több úton is megvalósították. Lehetséges a vinil-jodid közvetlen oxidációjával keletkező I(III)-vegyület ligandumcserés reakciója,<sup>453-455</sup> vagy az aril- $\lambda^3$ -jódán ligandumcseréje vinil-sztannil,<sup>456,457</sup> -cirkónium,<sup>458</sup> -szilil,<sup>459-466</sup> vagy alkenil-borát reagenssel.<sup>452,467-473</sup> Találhatunk néhány példát a szubsztituátlan konjugált vinilszármazék és ilidek közvetlen felhasználására is.<sup>474-479</sup> Az alkenil-vegyületek jellemző előállítási módszere továbbá az alkinil-(aril)jodóniumsók hármaskötésére történő nukleofilek vagy gyenge savak addicionáltatása, úgy, mint (pszeudo)halogének,<sup>480-488</sup> szulfinsavak és szulfonsavak,<sup>489-495</sup> karbonsavak,<sup>496-499</sup> alkoholok,<sup>500-502</sup> vagy piridin-*N*-oxid.<sup>503</sup> Továbbá érdekes módon, alkeniljodóniumsók nyerhetők alkiniljodóniumsók cikloaddíciós és ciklizációs reakcióban is.<sup>504-508</sup> A  $\lambda^3$ -jódánok készségesen lépnek addíciós reakcióba terminális és belső acetilénekkel, szubsztituált alkeniljodóniumsókat eredményezve.<sup>509-515</sup>



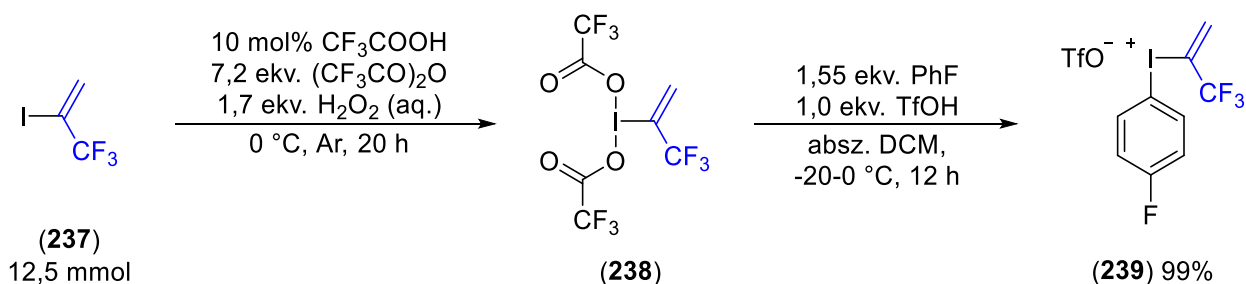
A viniljodóniumsók kémiaja összeforrt KOSER, OCHIAI, KITAMURA, STANG, ZEFIROV és ZHDANKIN nevével, akik az 1980-as éveket követően behatóan tanulmányozták a viniljodóniumsók reaktivitását és új lendületet adva kiterjesztették az előállítási reakcióikat.

A korai kísérletek tapasztalatait felhasználva OLOFSSON és munkatársai 2016-ban publikálták vinilbenziodoxolonok (VBX) szintézisét (56. ábra).<sup>397</sup> A 2-jódbenzoesavat (**234**) *meta*-klórperbenzoesav segítségével trifluormetánszulfonsav jelenlétében I(III)-vegyületté alakították, melyet „egy üst” eljárásban ligandumcsere reakcióba vittek *transz*-sztirilbórsavval (**235**). A karbonsav deprotonálása érdekében a reakcióelegyhez tömény nátrium-hidrogén-karbonát vizes oldatát adták, és így 72% termeléssel előállt a ciklikus sztiril-benziodoxolon (**236**). A reakcióhoz hasonlóan vinilborátokból vinil-(aril)jodóniumsók is előállíthatóak.<sup>452,472</sup>



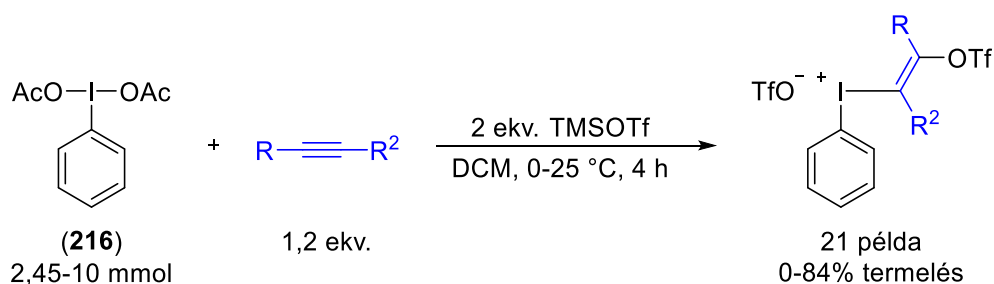
56. ábra. A sztiril-benziodoxolon szintézise.

A vinil-jodidok közvetlen oxidációjára és az azt követő ligandumcsere reakcióra csoportunk publikációi közül is találhatunk példát. MÉSZÁROS Ádám doktori kutatómunkája során részletesen vizsgálta 3,3,3-trifluor-2-jódprop-1-én (**237**) jodóniumsóvá alakításának lehetőségét. A reakció során első lépésben pertrifluorecetsavat *in situ* előállítva oxidálták a 3,3,3-trifluor-2-jódprop-1-ént (**238**), majd egy aromás elektrofil szubsztitúciós reakcióval kialakították a fluorbenzol és a jód közötti kötést, mely kvantitatív termeléssel szolgáltatta a (**239**) 4-fluorfenil-(trifluorpropenil)jodóniumsót.



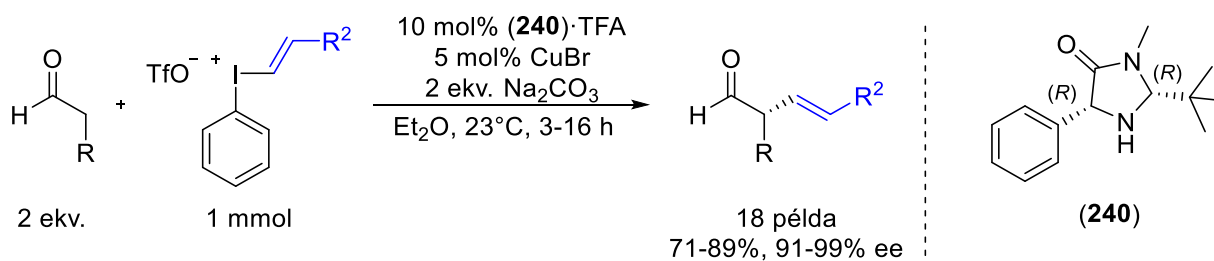
57. ábra. Trifluorpropenil-(4-fluorfenil)jodónium-triflát előállítása.

ÚNKP doktorjelölti kutatómunkám során BÉKE Ferenc kutatótársammal kidolgoztunk egy egyszerűen és gyorsan megvalósítható szintézisutat a reaktív fenil-(trifloxialkenil)jodónium-triflátok előállítására (58. ábra).<sup>394</sup> A korábbi átalakításokkal szemben,<sup>516</sup> a reakciónk előnye, hogy kereskedelmi forgalomban beszerezhető, kisebb biztonsági kockázatot jelentő diacetoxijódbenzol (**216**) és trimetilszilil-triflát kiindulási anyagok felhasználásával „egy üst” eljárásban kivitelezhető az átalakítás. A trifloxiviniljodóniumsók közvetlenül előállíthatók terminális és belsőacetilénből kiindulva. A termékek szerkezetét NMR mérésekkel EGYED Orsolya, és egykristály-röntgendiffrakciós mérésekkel BÉNYEI Attila határozta meg.



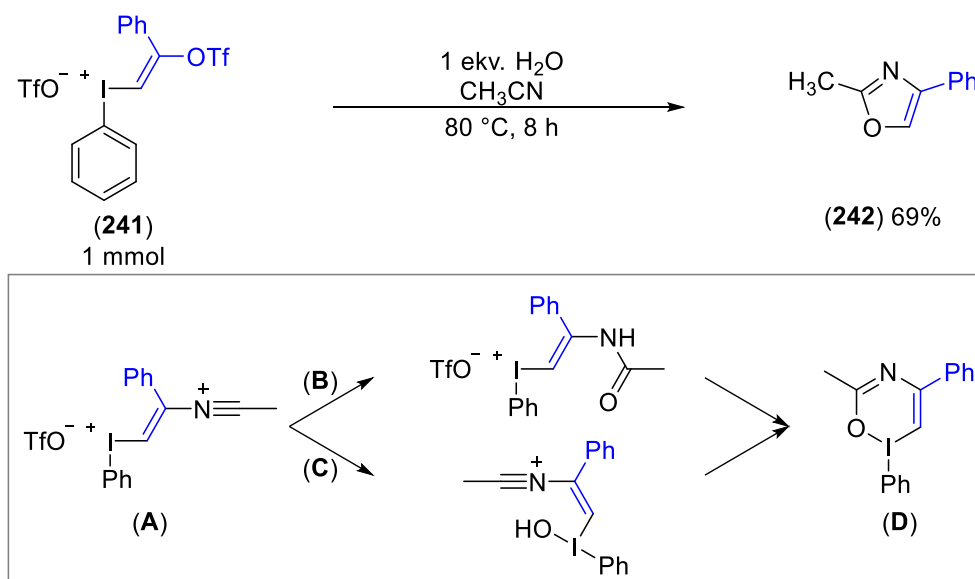
58. ábra. Fenil-(trifloxialkenil)jodónium-triflát sók közvetlen előállítása acetilénből.

A viniljodóniumsók csökkent stabilitását kihasználva kezdetben azokat lítiumorganikus (hetero)aromás vegyületekkel alacsony hőmérsékleten reagáltatva nemszimmetrikus diariljodóniumsókat állítottak elő.<sup>517-524</sup> Vizsgálták a szolvólízisüket,<sup>525-530</sup> bomlási reakcióikat,<sup>531-542</sup> majd kihasználva az alkenil részlet átadhatóságát megvalósítottak nukleofil szubsztitúciós reakciókat,<sup>543-553</sup> cikloaddíciót és ciklizációs reakciókat,<sup>554-557</sup> közvetlen alkenilezéseket,<sup>558-570</sup> és palládiumkatalizált keresztkapcsolási reakciókat is.<sup>498,541,571-579</sup>



59. ábra. Aldehidek enantioszelektív rézkatalizált α-vinilezési reakciója.

MACMILLAN és munkatársai sztíril-, ciklohexilvinil-, 3-klórprop-1-enil és többek között ciklopentenil-(aril)jodónium-triflátokat alkalmazva valósították meg enolizálható aldehidek α-helyzetű funkcionálizálását (59. ábra).<sup>580</sup> A reakciót királis amin-organokatalizátor (**(240)**) jelenlétében, és Cu(I)-Cu(III) cikluson keresztül működő rézkatalizátor használata mellett végezték. Az enantioszelektív átalakításukkal magas hozamok mellett tudták izolálni a α-vinilezett aldehideket. Az alkenilezési reakció során a kettőskötés geometriája megőrződött és minden esetben *transz* termékekhez jutottak.



60. ábra. Oxazolok szintézise fenil-(trifloxivinil)jodónium-triflát vizes acetonitrilben.

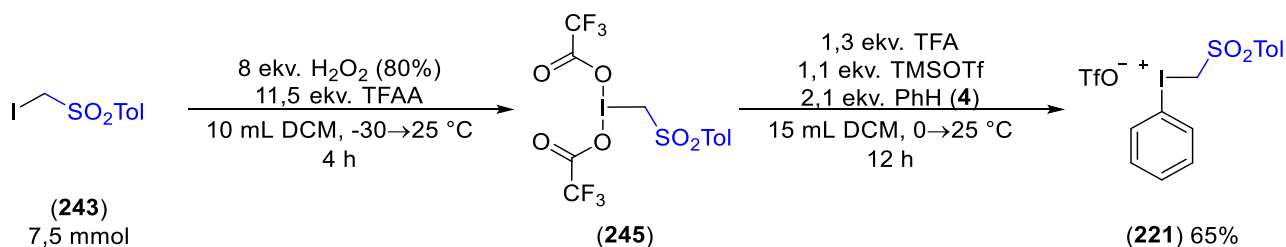


SAITO és japán kutatótársai 2013-ban publikálták acetilének, nitrilek és feleslegben vett jodazil-benzol [2+2+1] ciklizációs reakcióját, mellyel oxazolokat állítottak elő.<sup>581</sup> A gyűrűzárási reakciót trifluormetánszulfonsav jelenlétében végezték. A mechanizmus felderítése során kikísérletezték, hogy a reakcióelegyből 5 perc után már izolálható mennyiségben jelenlevő fenil-(trifloxivinil)jodónium-triflát sót (**241**) vizes acetonitrilben, 80 °C-on elfőzve 69% termeléssel megkapható a (**242**) 2-etil-4-feniloxazol.

#### 4.4.3. Alkil- és fluoralkiljód(III)-vegyületek szintézise és reaktivitása

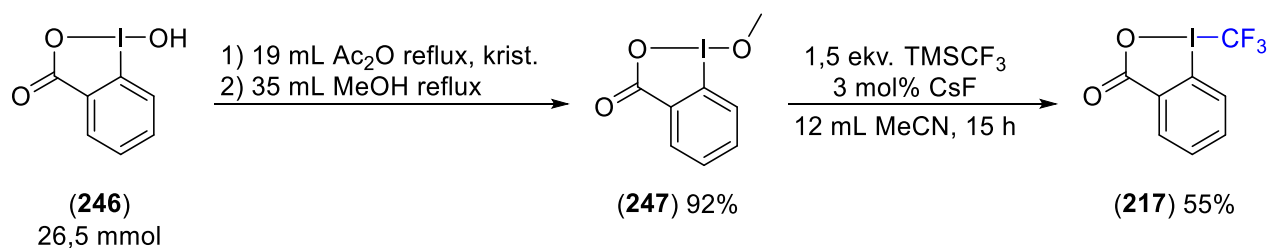
Az alkil részletet tartalmazó hipervalens jódvegyületek előállítására és felhasználására csak néhány példát találhatunk az irodalomban. Az aril- és alkeniljodóniumsókhoz képest az alkiljodóniumsók szintézise során a bomlási reakciók előtérbe kerülnek, ezáltal reagensként való felhasználásuk is korlátozott.<sup>582,583</sup> A jellemzően alacsony stabilitás miatt az alkil-jodidok oxidációját sokszor alacsony hőmérsékleten végzik, és difluoridokat, dikloridokat, szulfonátokat, oxidokat, vagy bisz(trifluoracetát)  $\lambda^3$ -jodánokat állítanak elő.<sup>584-596</sup> Az alkiljodóniumsók stabilitása növelhető, ha nehezen oxidálható, elektronszívó funkciós csoportokat építenek ki az alkil láncon.<sup>415,597</sup>

ZHDANKIN és munkatársai tozilmetil-jodidból (**243**) kiindulva egy oxidációt követő ligandumcsere reakcióval 65% termeléssel szintetizálták a fenil-(tozilmetil)jodónium-triflát (**221**) sót (61. ábra).<sup>395</sup> Feljegyzéseik alapján a (**245**) bisz(trifluoracetát)-származék szobahőmérsékleten instabilnak bizonyult, azonban a nemszimmetrikus fenil-(tozilmetil)jodónium-triflát (**221**) már nem volt érzékeny a levegő nedvességére és csak magasabb hőmérsékleten bomlott (OP: 114-115 °C). Szerkezetét egykristály röntgendiffrakciós méréssel is igazolták (lsd. 50. ábra, **221**). A reaktív jodóniumsó felhasználásával piridínium és foszfóniumsók is előállítottak.



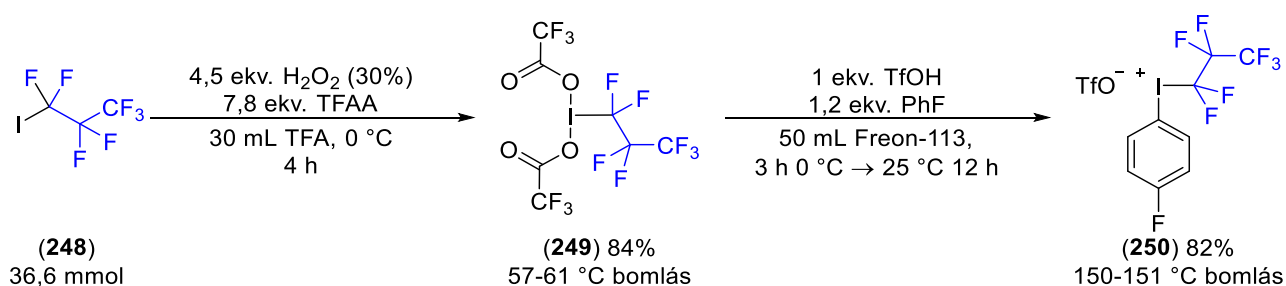
61. ábra. A fenil-(tozilmetil)jodónium-triflát előállítása oxidáció és ligandumcsere reakcióval.

A hipervalens jódvegyület számára stabilitást jelenthet a fluoralkil láncok használata, amit alátámaszt az is, hogy jelenleg az alkiljodóniumsók néhány kivételtől eltekintve a fluoralkiljodóniumsók kémiáját jelentik.<sup>598,599</sup> További előnyt jelenthet a stabilitás szempontjából az aril-(alkil)-jodóniumsókkal szemben a ciklikus pl. benzjodoxolon származékok előállítása. Erre kiváló példa a hosszan eltárolható és kereskedelmi forgalomban is kapható 1-trifluorometil-1,2-benzjodoxol-3-(1H)-on, vagyis a Togni reagens (OP: 122 °C, kristályszerkezet: 50. ábra, **217**). A vegyület szintézisét két egymást követő ligandumcsere reakcióval valósította meg A. TOGNI és svájci kutatócsoportja 2006-ban (62. ábra),<sup>391</sup> melyet azóta széleskörűen alkalmaznak C,O,S,N,P-nukleofilek közvetlen trifluorometilezési reakcióiban.<sup>600-619</sup>

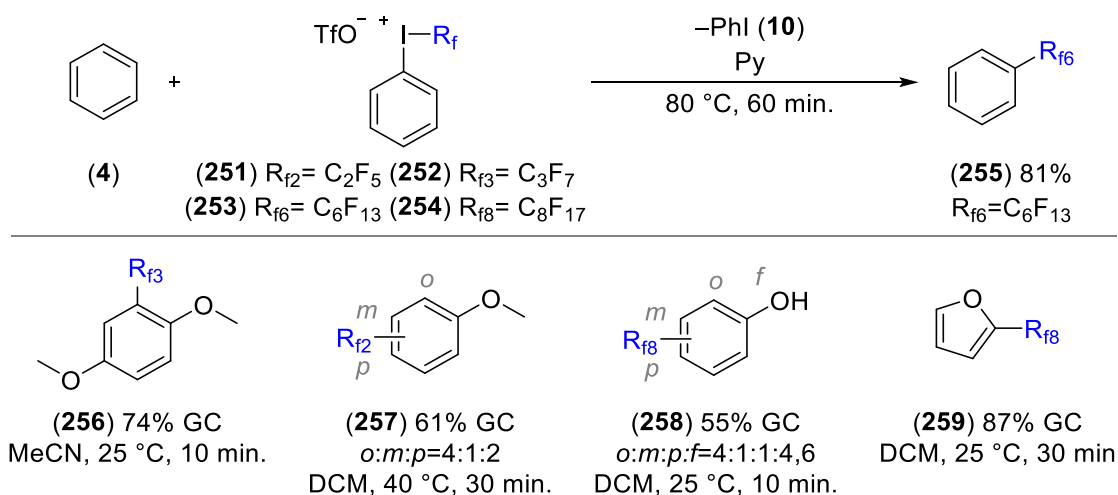


62. ábra. 1-trifluormetil-benziodoxolon szintézise.

A nemszimmetrikus aril(perfluoralkil)jodóniumsók előállítását az 1970-es évektől kezdve YAGUPOLSKII és UMEMOTO vizsgálta.<sup>620-622</sup> A perfluoralkil- $\lambda^3$ -jodánokat a hagyományosnak mondható oxidáció - ligandumcsere reakciósorozattal állították elő. Ennek megfelelően kezdetben 80%-os majd 30%-os hidrogén peroxidot és trifluorecetsav-anhidridet alkalmazva trifluorecetsavas közegben előállítottak pertrifluorecetsavat, melybe belecsepegtetve a perfluoralkil-jodidot, megkapták a megfelelő bisz(trifluoracetoxi)- $\lambda^3$ -jodánokat. Heptafluorpropil-jodid (248) esetén 84% termeléssel kapták az 50 °C felett bomlékony (249) vegyületet (63. ábra).<sup>623</sup> A reakciót kiterjesztették perfluor-*n*-oktil- és *n*-decil-származékok szintézisére is. Megállapították, hogy a perfluoralkil lánc hosszának növelésével nő a bisz(trifluoracetoxi)-jod(III)-vegyület stabilitása. A ligandumcserét fluorbenzol és trifluormetánszulfonsav felhasználásával, 1,1,2-triklór-perfluoretán (freon-113) oldószerben elvégezve 82% termeléssel jutottak a 4-fluorfenil-(heptafluorpropil)jodónium-triflát sóhoz (250). Vizsgálataik alapján az ellenionnak is jelentős szerepe van a stabilitásban és az oldhatóságban. Nafion gyantát alkalmazva az ellenionnál fogva polimerhez rögzített aril-(fluoralkil)jodóniumsókat is előállítottak.<sup>624</sup> Az általános reakciókörülményeket alkalmazva az aromás részletet is változtatva számos aril-(perfluoralkil)jodóniumsók szintézisét elvégezték.<sup>625-628</sup>

63. ábra. Fenil-(*n*-perfluorpropil)jodónium-triflát előállítása.

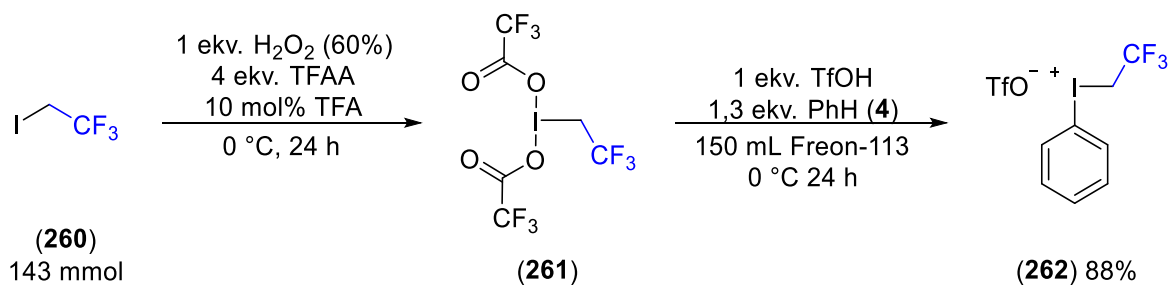
A fluoralkiljodóniumsók elektrofil jellegét jól szemlélteti, az aromás vegyületekkel szemben mutatott reaktivitása (64. ábra).<sup>629</sup> Az elektronban gazdag aromás rendszerek akár 0 °C-on is készségesen reagálnak piridin gyenge bázis jelenlétében a fenil-(perfluoralkil)jodónium-triflátokkal. Nagy feleslegben vett benzolt (4) fenil-(perfluorhexil)jodónium-trifláttal (253) forralva 81% termeléssel jutottak tridekafluorhexil-benzolhoz (255). A reakciókban a jodóniumsók melléktermékeként jódbenzolt izoláltak. A reakciót kiterjesztve 1,4-dimetoxibenzol, anizol (88), fenol perfluoralkilezését is elvégezték. A keletkező (256-258) vegyületek nagyfokú illékonyága miatt GC konverziókat adtak meg. A termékek az aromás elektrofil szubsztitúciós reakciókban tapasztalt irányítási szabályoknak megfelelő arányban keletkeztek. A fenol esetén legnagyobb mennyiségben az *O*-perfluoroktilezett terméket kapták az *orto*-, *meta*-, *para*-termékekhez képest 4:1:1:4,6 arányban. Furán esetén az  $\alpha$ -heptadekafluorontil származék 87%-os egyedüli termékként való keletkezését állapították meg (259).



64. ábra. Aromás vegyületek perfluoralkilezése.

A fenil-(perfluoralkil)jodónium-szulfonátok elektrofil karakterét kihasználva a sókat reagáltatták alkinekkkel,<sup>630</sup> alkénakkal,<sup>631,632</sup>  $\alpha,\beta$ -telítetlen karbonil-vegyületekkel,<sup>633</sup> és karbanionokkal.<sup>634,635</sup>

UMEMOTO és munkatársai a perfluoralkiljodóniumsók tanulmányozása során előállítottak aril-(1*H*,1*H*-perfluoralkil)jodóniumsók is, melyek meglepő módon stabilnak bizonyultak, és továbbalakíthatóságuk miatt nagy figyelmet kaptak.<sup>636,637</sup> Az 1*H*,1*H*-perfluoroktil-, 1*H*,1*H*-perfluorbutil-, 1*H*,1*H*-perfluorpentil-származékok mellett megvalósították 4-fluorfenil-, és fenil-(2,2,2-trifluoretil)jodónium-triflát szintézisét (65. ábra, **262**).



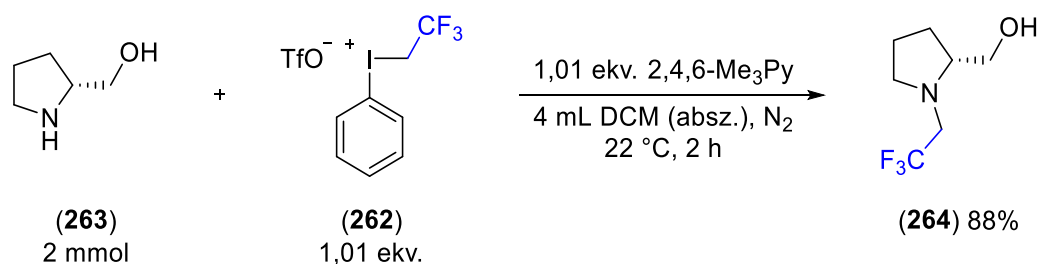
65. ábra. Fenil-(2,2,2-trifluoretil)jodónium-triflát előállítása.

A fenil-(2,2,2-trifluoretil)jodónium-triflát (**262**) termolízisét vizsgálva megállapították, hogy a só 88-89 °C-on megolvad majd trifluoretil-triflátra és fenil-jodidra bomlik, így reaktivitását tekintve, a többi alkil-(aril)jodóniumsóhoz hasonlóan viselkedik. ZHDANKIN és munkatársai aril-szilánok felhasználásával alternatív szintézisutat dolgozott ki az aril- alkenil- és alkinil-(1*H*,1*H*-perfluoralkil)-jodóniumsók előállítására.<sup>638-640</sup>

A fenil-(2,2,2-trifluoretil)jodónium-triflát (**262**) kiváló trifluoretilezőszerként használható. Szobahőmérsékleten inert oldószerekben (pl, abszolút DCM) pillanatszerűen reagál *N,S,P*-nukleofilekkel, a megfelelő trifluoretil-ammóniumsók, piridínium-, kinolínium-, szulfónium- és foszfónium-vegyületeket eredményezve.<sup>641</sup>

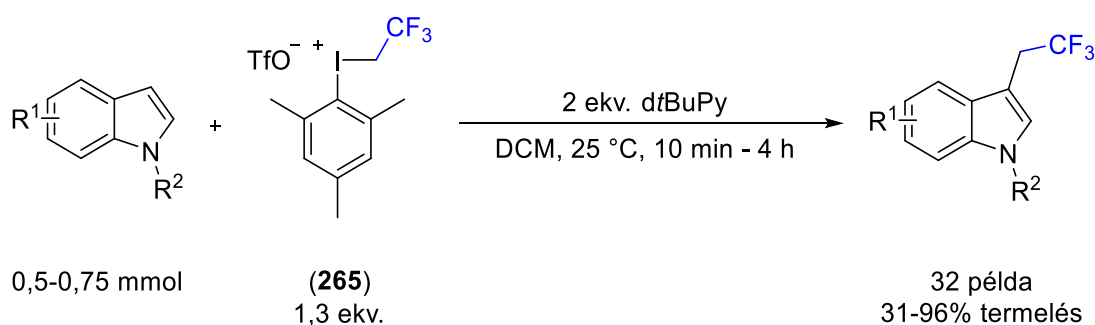
Az fluoralkil-halogenidekhez hasonlóan, a 2,2,2-trifluoretil-halogenidek és -triflátok az alkil-analógokhoz képest nukleofil szubsztitúciós reakciókban csökkent reaktivitást mutatnak,<sup>642</sup> így célravezető az elektrofilebb aril-(2,2,2-trifluoretil)jodóniumsók használata. A reaktivitást jól szemlélteti a *D*-prolinol (**263**) közvetlen és hatékony trifluoretilezési reakciója (66. ábra).<sup>643</sup> A reakciót egyszerűen szobahőmérsékleten diklórmetán oldószerben végezve, közel ekvivalens

fenil-(2,2,2-trifluoretil)jodónium-triflát só (**262**) és 2,4,6-kollidin jelenlétében 88% termeléssel szelektíven kapható meg az *N*-trifluoretilezett származék (**264**). A reakciót fenil-glicinollal elvégezve 85% termelés érhető el. A gyors reakciónak és a kiváló termeléseknek köszönhetően a fluoralkiljodóniumsókat aminosavak és peptidek fluoralkilezésére is alkalmazták.<sup>644,645</sup>



66. ábra. Aminoalkoholok *N*-trifluoretilezése.

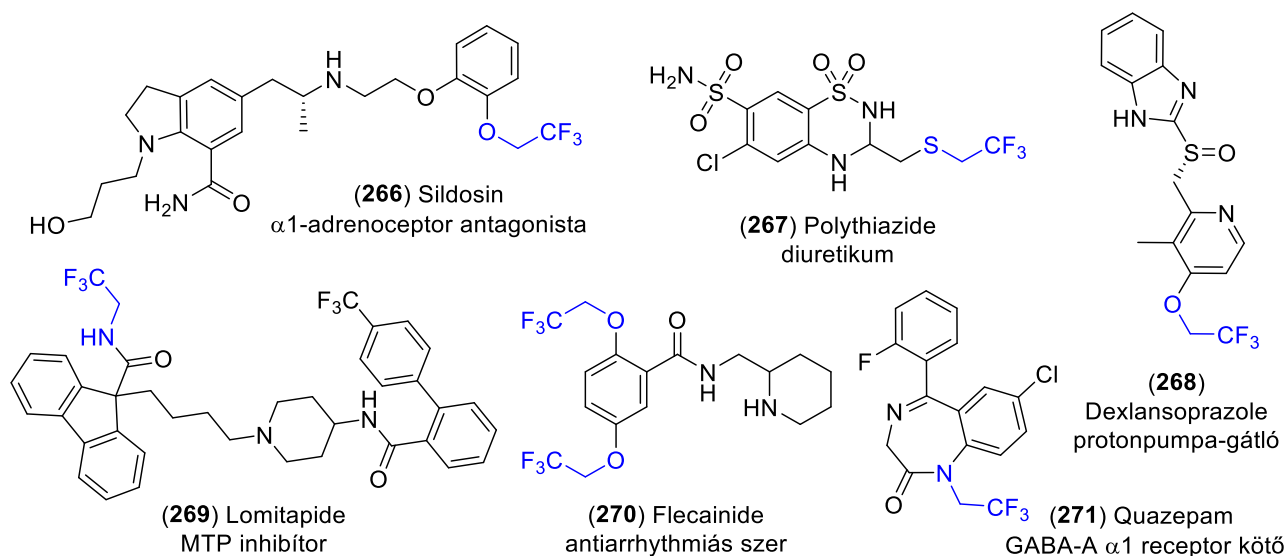
Kutatócsoportunkban indolok trifluoretilezési reakciójának vizsgálatát TOLNAI Gergely L. és SZÉKELY Anna kezdte meg (67. ábra).<sup>646</sup> Reagensként 1,3 ekvivalens mezitil-(2,2,2-trifluoretil)-jodónium-triflátot (**265**), 2 ekvivalens nagy térigényű 2,6-di-*tert*-butil-piridin bázist alkalmazva diklórmétán oldószerben, szobahőmérsékleten valósították meg *N*-védett és szabad indolok szelektív C3-trifluoretilezését.



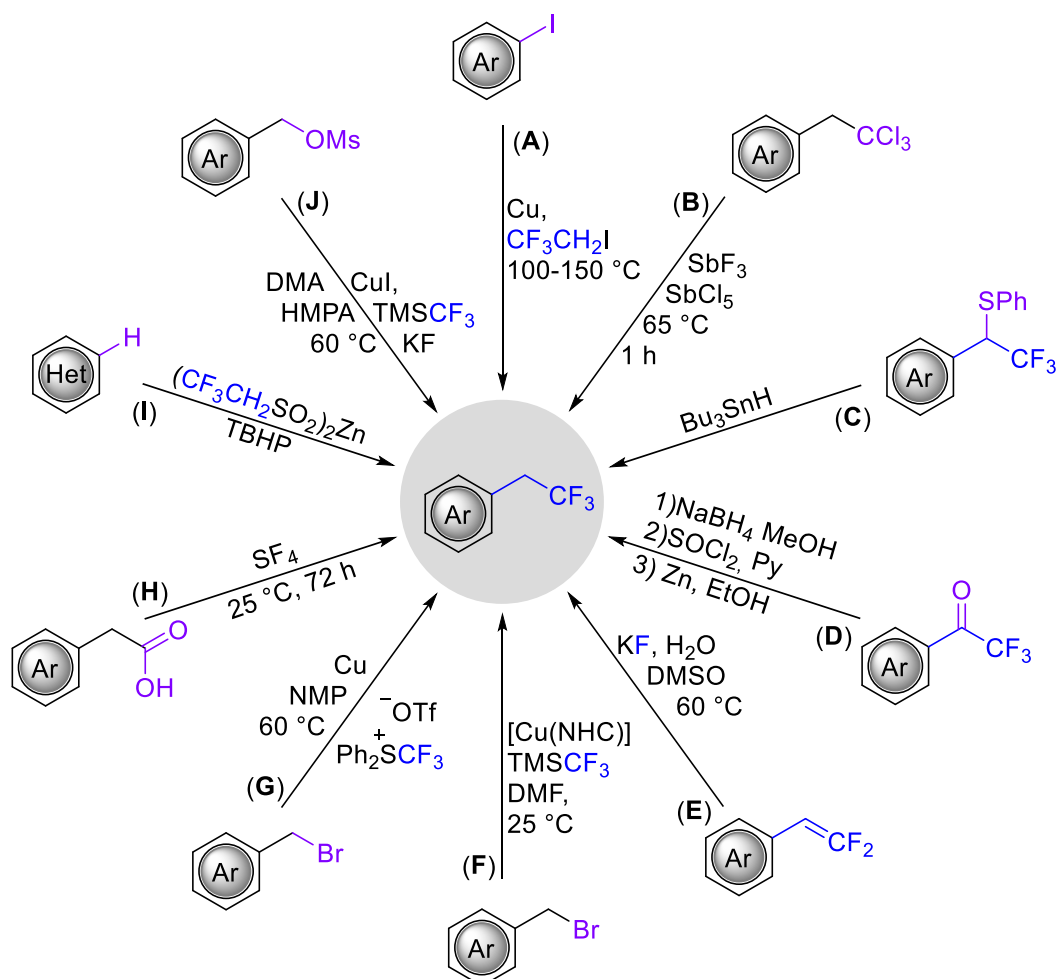
67. ábra. Indolok C3-szelektív 2,2,2-trifluoretilezése.

#### 4.5. A 2,2,2-trifluoretil-csoport kialakítása

A fluortartalmú funkciós csoportokat tartalmazó molekulák egyre nagyobb figyelmet kapnak, mind a humán- és állatgyógyászatban, mind az agrokémiai alkalmazásokban.<sup>647,648</sup> A hidrogén atomokat fluorra cserélve lehetőségünk nyílik az elektronikus és szterikus hatásokon keresztül bizonyos tulajdonságok, úgy, mint pl. farmakológiai hatékonyság, konformáció, metabolizmus, membrán permeabilitás vagy a lipofilitás befolyásolására.<sup>649-652</sup> A forgalomba hozott gyógyszerek és a kísérleti klinikai fázisban lévő jelöltek szerkezeteit megvizsgálva több példát is találhatunk, amelyek tartalmazzák a 2,2,2-trifluoretil részletet (68. ábra). A trifluoretil-csoportot jellemzően egy heteroatomon keresztül építik ki a molekulában, így oxigén, kén és nitrogén analógok is ismertek. A trifluoretil-amin részlet megfeleltethető az amid funkciós csoport bioizosztereként, azonban fontos figyelembe venni, hogy az etil-aminhoz képest az elektronszegényebb környezet miatt az amin pK<sub>a</sub> értéke lecsökken, de a H- kötés donor tulajdonsága megmarad.<sup>653</sup> A szelektív fluorozószerek és a fejlett trifluormetilező ágenseknek köszönhetően az irodalomban több mint 70 aromás magban trifluormetilezett vegyületet ismerünk, melyek eljutottak legalább a klinikai fázis 1 vizsgálatokig, azonban a trifluoretilezett karboaromás részletet tartalmazó szerkezetek mindeddig csak kísérleti fázisú kutatásokból ismertek.<sup>654</sup>



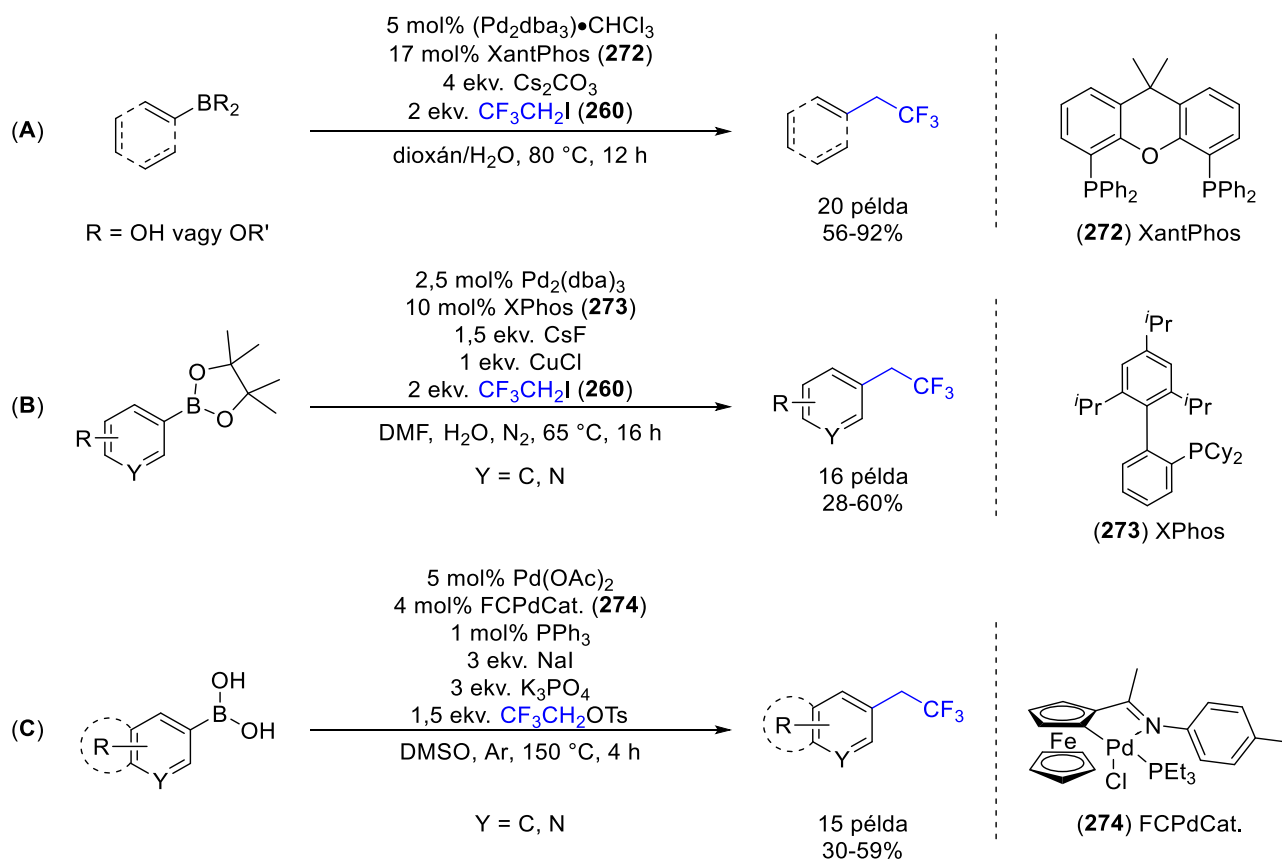
68. ábra. A hatóságok által engedélyezett, forgalomban lévő hatóanyagok. Klinikai fázis 4.

69. ábra. A 2,2,2-trifluoretil részlet kialakítása aromás vegyületeken funkciócsoport-átalakításokkal. THROWER 1969 (A),<sup>655</sup> KUMADAKI 1988 (B),<sup>656</sup> ITOH 1990 (C),<sup>657</sup> MURAMATSU 1986 (D),<sup>658</sup> BURTON 1997 (E),<sup>659</sup> VICIC 2008 (F),<sup>660</sup> SHIBATA 2011 (G),<sup>661</sup> BARAN 2012 (H),<sup>662</sup> MYKHAILIUK 2012 (I),<sup>663</sup> QING 2013 (J).<sup>664</sup>

A trifluoretil-csoportnak nagy jelentősége lehet a biológiai aktivitás kiváltásában és a szerkezetek finomhangolásában. Szintetikus kémiai szemmel vizsgálva a 2,2,2-trifluoretil-csoportot,

számos reakció adódik a funkció kialakítására. Az aromás trifluoretil-vegyületek tulajdonságait már 50 éve ismerik, azonban a reakciók csak kismértékben változtak (69. ábra). Lehetőségünk van aril-jodidokból kiindulva feleslegben vett elemi réz jelenlétében Ulmann-kapcsolást végrehajtani (A),<sup>655,665</sup> a 2,2,2-triklóretilbenzolból kiindulva antimon(III)-fluorid és antimon(V)-klorid keverékében a Cl – F cserét végrehajtani (B).<sup>656</sup> Továbbá lehetséges a trifluoretil-fenilszulfid  $\alpha$ -arilezését követő hidrogenolízissel vagy a trifluoracilezett arilszármazék redukciójával trifluoretilezett termékhez jutni (C, D).<sup>657,658,666-676</sup> 2,2-Difluorvinilbenzolra történő fluorid anion nukleofil addíciójával (E),<sup>659,677-683</sup> benzil-halogenidekből (F,G)<sup>660-661</sup> vagy -szulfonátokból (J)<sup>664</sup> kiindulva *in situ* generált rézorganikus trifluormetilezőszerrel szintén előállíthatók aromás trifluoretil-vegyületek.<sup>684-704</sup> Aril-ecetsavszármazékok reagáltathatók a rendkívül korrozív és mérgező kén-tetrafluoriddal a várt terméket eredményezve (H).<sup>662</sup> Az ionos kémiai átalakítások mellett lehetőségünk van a heteroaromás vegyületek „izgalmas” gyökös közvetlen funkcionálisására is (I).<sup>663,705-716</sup>

A bemutatott funkciócsoport-átalakítások esetében az erélyes reakciókörülmények, a nagy feleslegben alkalmazott reagensek, vagy a regioszelektivitás hiánya miatt melléktermékek keletkezhetnek és a termelés jellemzően alacsony marad.

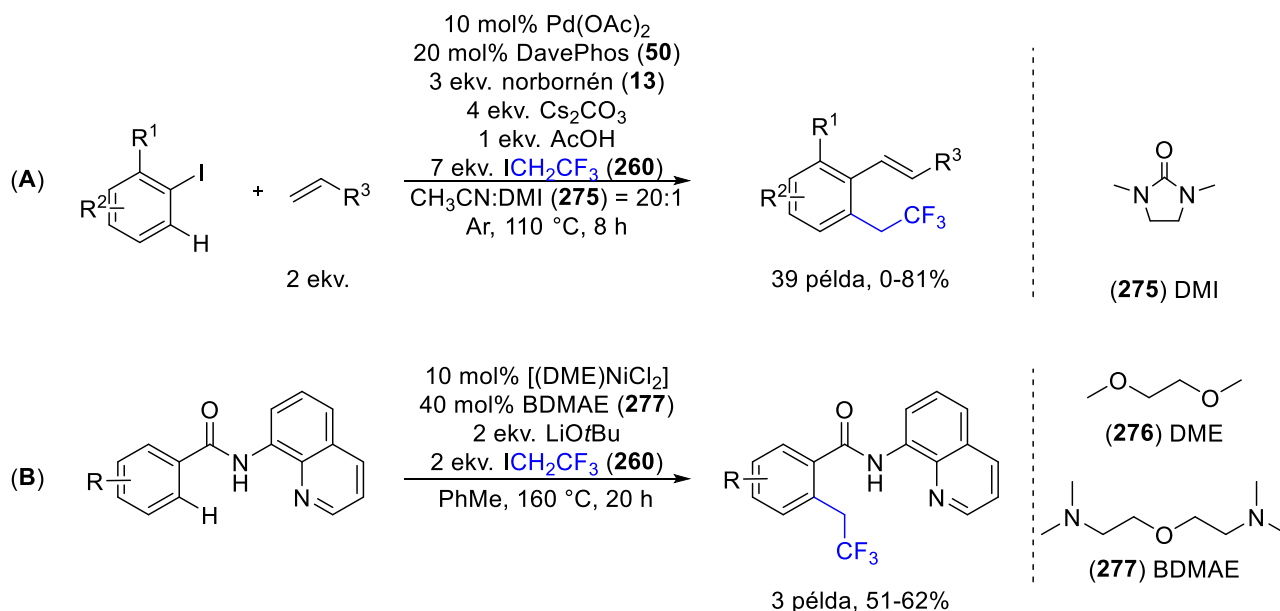


70. ábra. Aromás trifluoretil vegyületek előállítása keresztkapcsolással.

A regioszelektivitásra megoldást jelentenek a közvetlen trifluoretilezési reakciók. 2012-ben két kínai kutatócsoport egymástól függetlenül beszámolt aril- és heteroaril-bórsavak és -bórsavészterek Suzuki-reakciójáról. J. HU és munkatársai átalakításukban aril- és alkenil-bórsavakat, valamint bórsavésztereket kapcsoltak feleslegben vett 2,2,2-trifluoretil-jodiddal (260) 5 mol% trisz(dibenzilidénaceton)-dipalládium(0)-kloroform addukt katalizátor, 17 mol% (272) ligandum és 4 ekvivalens bázis jelenlétében (70. ábra, A).<sup>717</sup> A reakciót 1,4-dioxán - víz reakcióelegyben 80 °C-on



végezték. A kapcsolást 20 példán mutatták be. Ehhez hasonlóan WU és munkatársai (hetero)aril-bórsav-pinakol-észterek kapcsolását 5 mol% Pd(0) katalizátor, 10 mol% XPhos ligandum (**273**) 1,5 ekvivalens cézium-fluorid, 1 ekvivalens réz(I)-klorid és 2 ekvivalens trifluoretil-jodid (**260**) felhasználásával végezték (70. ábra, **B**).<sup>718</sup> Nem sokkal ezt követően bemutatták a Suzuki-kapcsolás lehetőségét, a 2,2,2-trifluoretil-tozilátból és nátrium-jodidból *in situ* előállított trifluoretil-jodiddal is (70. ábra, **C**). A sikeres átalakításhoz továbbra is nélkülözhetetlen volt palládiumkatalizátor és egy különleges ligandum (**274**) használata.<sup>719</sup>



71. ábra. Aromás vegyületek közvetlen trifluoretilezése C-H aktiválás útján.

A katalitikus reakciók fejlődésével a közvetlen trifluoretilezési reakciókra is találhatunk két példát az *orto*-szelektív C-H aktiválási reakciók közül. LIU és munkatársai aril-jodidok alkenilezésével egybekötött palládiumkatalizált trifluoretilezési reakciót fejlesztettek ki (71. ábra, **A**).<sup>720</sup> Ebben a Catellani-típusú reakcióban katalizátorként 10 mol% palládium(II)-acetát katalizátort, 20 mol% DavePhos (**50**) ligandumot alkalmaztak (v.ö. 4.2.1. fejezet). A kapcsolási reakció nélkülözhetetlenül fontos komponense volt a norbornén (**13**). A bázikus közeget 4 ekvivalens cézium-karbonát bemérésével biztosították és az alkilezőszernek a nagy feleslegben vett trifluoretil-jodidot (**260**) választották. A reakciót 2 ekvivalens alkén hozzáadásával, 110 °C-on végezték, és 37 terméket izoláltak. ACKERMANN és munkatársai a kelát hatást kihasználva 3 különböző *N*-(kinolin-8-il)-benzamid nikkelt katalizált *orto*-trifluoretileztést hajtották végre (71. ábra, **B**).<sup>721</sup> A direkt C-H aktiválás megvalósításához 2 ekvivalens lítium-*tert*-butoxid erős bázis hozzáadására és 160 °C-ra volt szükségük.

A Suzuki-keresztkapcsolás és C-H aktiválás útján megvalósított trifluoretilezési reakciók sikeres kivitelezéséhez nagy reagensfeleslegre, különleges ligandumokra, számos adalékra és jellemzően erélyes reakciókörülményekre volt szükség.

## 5. Saját eredmények

A következőkben a doktori kutatómunkám alatt elvégzett kísérleteket ismertetem részletesen. Az eredményeket nagyobb csoportokba rendezve mutatom be, így kifejtem a fluortartalmú nemszimmetrikus alkil-(aril)jodóniumsók és alkenil-(aril)jodóniumsók szintézisét, acetanilidek és aromás karbamid-származékok palládiumkatalizált *orto*-szelektív trifluoretilezését, a C-H aktiválás útján megvalósított fluorvinilezési reakciókat és az elvégzett reakciók alapján értelmezem a C-H aktiválás során felmerülő szterikus hatásokat, végül bemutatom nitroenaminok rézkatalizált *N*-arilezési reakcióit.

A laboratóriumi munka során számos ismert és új vegyület előállítását végeztem el, melyhez nagyon sok segítséget kaptam a kivitelezésben a kutatócsoportban dolgozó kutatóktól, doktoranduszoktól és szakdolgozóktól, valamint a különböző mérések elvégzésében és kiértékelésében az ELTE, a Magyar Tudományos Akadémia Természettudományi Kutatóközpont (MTA TTK) és a Debreceni Egyetem (DE) munkatársaitól, így a dolgozat ezen fejezetét többes szám első személyben fogalmazom meg.

Kutatómunkánk során vizsgálni kívántuk nemszimmetrikus aril-(fluoralkil)- és aril-(fluoralkenil)jodóniumsók előállíthatóságát és azok felhasználását palládiumkatalizált C-H aktiválási reakciókban.

### 5.1. Nemszimmetrikus hipervalens jódvegyületek szintézise

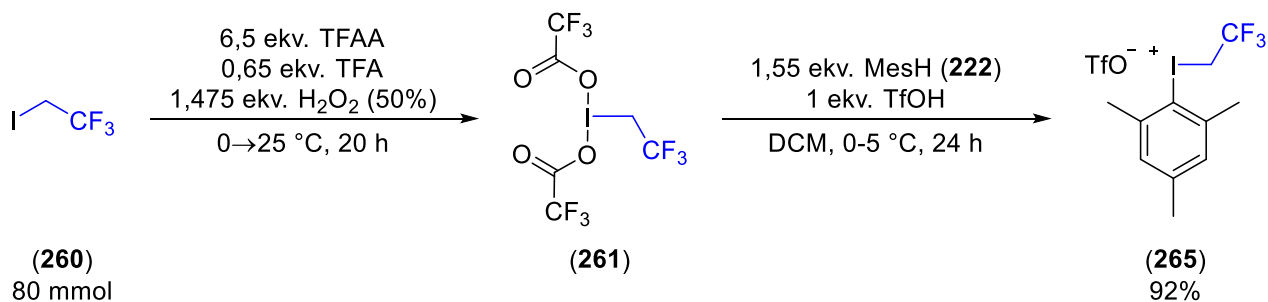
Az irodalomban publikált átalakítások alapján láttuk, hogy az alkil- és alkenil-(aril)jodóniumsók elektrofilként viselkedve kiváló reagensként alkalmazhatók szubsztitúciós reakciókban (ld. 4.4 fejezet). A reaktivitásukat diaril- és nemszimmetrikus aril-(aril)jodóniumsókéval összehasonlítva elmondható, hogy lényeges különbség adódik. Az alkil- és az alkenil-jód(III)-vegyületek sokkal könnyebben, gyakran szobahőmérsékleten elreagálnak a nukleofil reakciópartnerükkel. A megnövekedett reaktivitással együtt jár a csökkent stabilitás, melynek hátránya, hogy előállításuk és felhasználásuk nagyobb szintetikus kihívást jelent, így alkalmazhatóságuk jelenleg korlátozottabb a diaril-jodóniumsókéhoz képest. Célul tűztük ki ezen kémiai tér kibővítését és a fluoralkil-, valamint fluoralkenil(aril)jodóniumsók felhasználhatóságának vizsgálatát. A kísérletek megkezdéséhez nélkülözhetetlen volt a kiindulási vegyületként alkalmazott nemszimmetrikus fluoralkil- és alkenil-(aril)jodóniumsók előállítása, így ebben a fejezetben ezeket a szintéziseket részletesen bemutatom. A jód(III)-vegyületek szerves oldalláncainak módosítása mellett megvizsgáltuk az aromás részlet és az ellenionok hatását is.

#### 5.1.1. Aril-(2,2,2-trifluoretil)jodóniumsók szintézise

A kutatócsoportunkban már korábban széleskörűen vizsgálták a mezitil-(2,2,2-trifluoretil)jodónium-triflát (**265**) reaktivitását. Az irodalmi receptet modernizálva, a freon-113 oldószert diklórmetánra cserélve valósították meg a szintézist.<sup>646</sup> A receptet felhasználva többször is előállítottuk a (**265**) vegyületet. A további szintézisek nagyobb vegyszerigénye miatt a reakciót 80 és



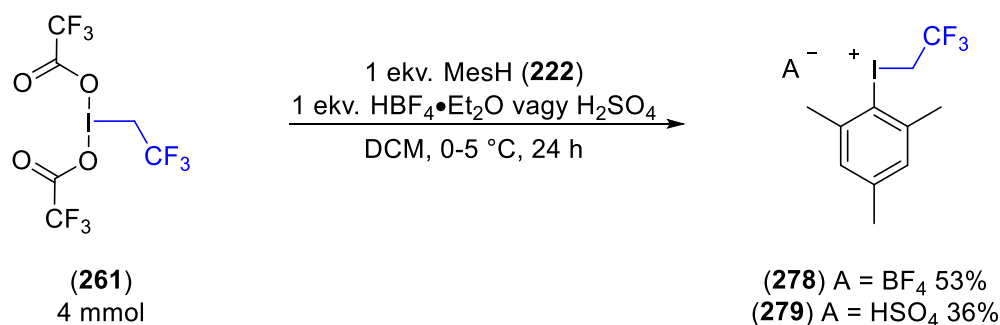
100 mmol méretben is végrehajtottuk (72. ábra). A két lépéses, „egy üst” reakció első lépéseként trifluoecetsav-anhidridből (**312**) és hidrogén-peroxid 50 m/m%-os vizes oldatából trifluoecetsav jelenlétében 0 °C-on előállítottunk pertrifluoecetsav oldatot. Az oldathoz lassan hozzáadtuk a 2,2,2-trifluoretil-jodidot (**260**) és hagytuk szobahőmérsékletűre melegedni. A reakcióelegyet 20 órán át kevertettük, majd azt bepárolva egy fehér opálos, hidegben kristályosodó anyaghoz, az igen korrozív bisz(trifloxi)-származékhoz (**261**) jutottunk (mely magasabb hőmérsékleten a jód lilás színének megjelenésével elbomlik). Figyelve a hőmérsékletre, hideg, abszolút diklórmétánnal újra oldatot készítve 0 °C-on becsepegtettük a feleslegben vett mezitilént (**222**), melynek hatására egy halványsárga oldat keletkezett. A trifluormetánszulfonsavat 0 °C-on hozzámérve intenzív vörös szín megjelenését tapasztalhatjuk. A reakcióelegyet 1 napon keresztül 5 °C alatti hőmérsékleten tartottuk, majd azt bepárolva és a keletkezett vörös olajos bepárlási maradékot éterrel eldörzsölve jól szűrhető fehér kristályos anyagot kaptunk. A mezitil-(2,2,2-trifluoretil)jodónium-trifluormetánszulfonát só (**265**) szobahőmérsékleten különleges tárolási körülmények nélkül több hónapig is eltartható jelentős bomlás nélkül, de célszerű fénytől védve, hűtőben tárolni. A vegyület azonosítását NMR mérések segítségével végeztük el, amely az irodalmi adatokkal megegyezőnek adódott.



72. ábra. A mezitil-(2,2,2-trifluoretil)jodónium-triflát (**265**) előállítása.

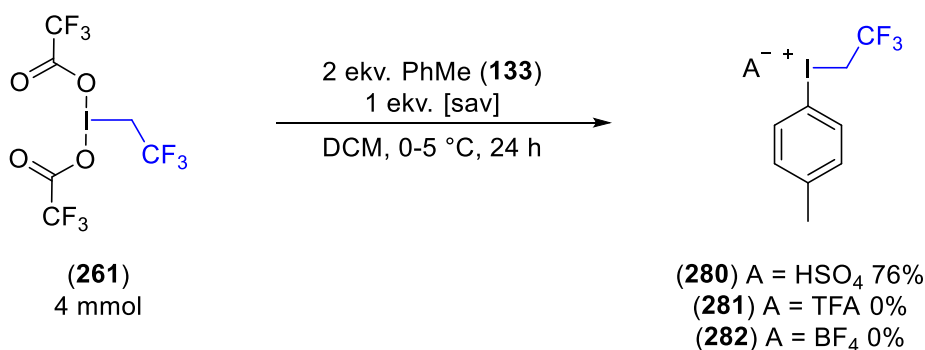
A mezitil-(2,2,2-trifluoretil)jodónium-triflát (**265**) szintézisekor fontos megfigyeléseket tettünk. Annak ellenére, hogy a reakció második lépésében a mezitilén (**222**) hozzáadásánál látható színváltozás volt, a trifluormetánszulfonsav elhagyásával nem kaptunk a reakció végén terméket, így trifluoracetát anion jelenlétében a sót nem izolálhattuk. Ennél fogva megvizsgáltuk más savak hatását is a reakcióban.

A mezitil-(2,2,2-trifluoretil)jodónium sók szintézisét megismételtük a második lépéstől kezdve, az izolált (2,2,2-trifluoretil)-λ<sup>3</sup>-jodándiil-bisz(2,2,2-trifluoracetát)-ból (**261**) kiindulva. Irodalmi példák alapján erős savként tetrafluor-bórsavat és kénsavat használtunk (72. ábra). A reakciókat 4 mmol méretben végeztük el, 1 ekvivalens mezitilén (**222**) és 1 ekvivalens sav jelenlétében. A mezitilén (**222**) hozzáadásával a reakcióelegy színe halványsárgára vált, majd a tetrafluor-bórsav dietil-éter komplexét (1:1 arány) hozzámérve azonnal sötétbarna oldat keletkezett. A reakcióelegyet 1 napon keresztül 0-5 °C között tartva, majd bepárolva egy barna olajos anyagot kaptunk, melyhez -20 °C-os dietil-étert adva és fagyasztóban hűtve, majd eldörzsölve megindult a kristályosodás. A kristályokat kiszűrve és mosva törtfehér színű anyaghoz jutottunk 53% termeléssel, amelyről a felvett <sup>1</sup>H és <sup>19</sup>F NMR spektrumok alapján megállapítottuk, hogy a mezitil-(2,2,2-trifluoretil)jodónium-tetrafluorborát (**278**) keletkezett.



73. ábra. Meztitil-(2,2,2-trifluoetil)jodónium-tetrafluorborát és -hidrogén-szulfát előállítása.

A reakciót elvégezve tömény (96%-os) kénsav hozzáadásával azt tapasztaltuk, hogy a kezdetben halványsárga oldat szintén pillanatszerűen sötétbarna színűvé változott. A reakcióelegyet 1 nap után bepárolva, dietil-étert és pentánt hozzáadva is csak nehezen indult meg a kristályosodás. A keletkezett kevés világosbarna anyagot kiszűrtük és dietil-éterrel mostuk, majd nagyvákuumban szárítottuk. A kísérlet során megfigyeltük, hogy az előállított szilárd anyag a levegő nedvességével gyorsan elreagál és elbomlik, így a szűrést és a levegőn végzett műveleteket körültekintően kellett végezni. A vegyületről  $^1\text{H}$  és  $^{19}\text{F}$  NMR spektrumokat vettük fel, és megállapítottuk, hogy a meztitil-(2,2,2-trifluoetil)jodónium-hidrogén-szulfát (**279**) keletkezett, azonban a méréseket deutero-DMSO-ban végezve is bomlást tapasztaltunk. A szobahőmérsékletű tárolás során a (**279**) jodóniumsó néhány nap alatt fekete olajos anyag keletkezése közben elbomlott.



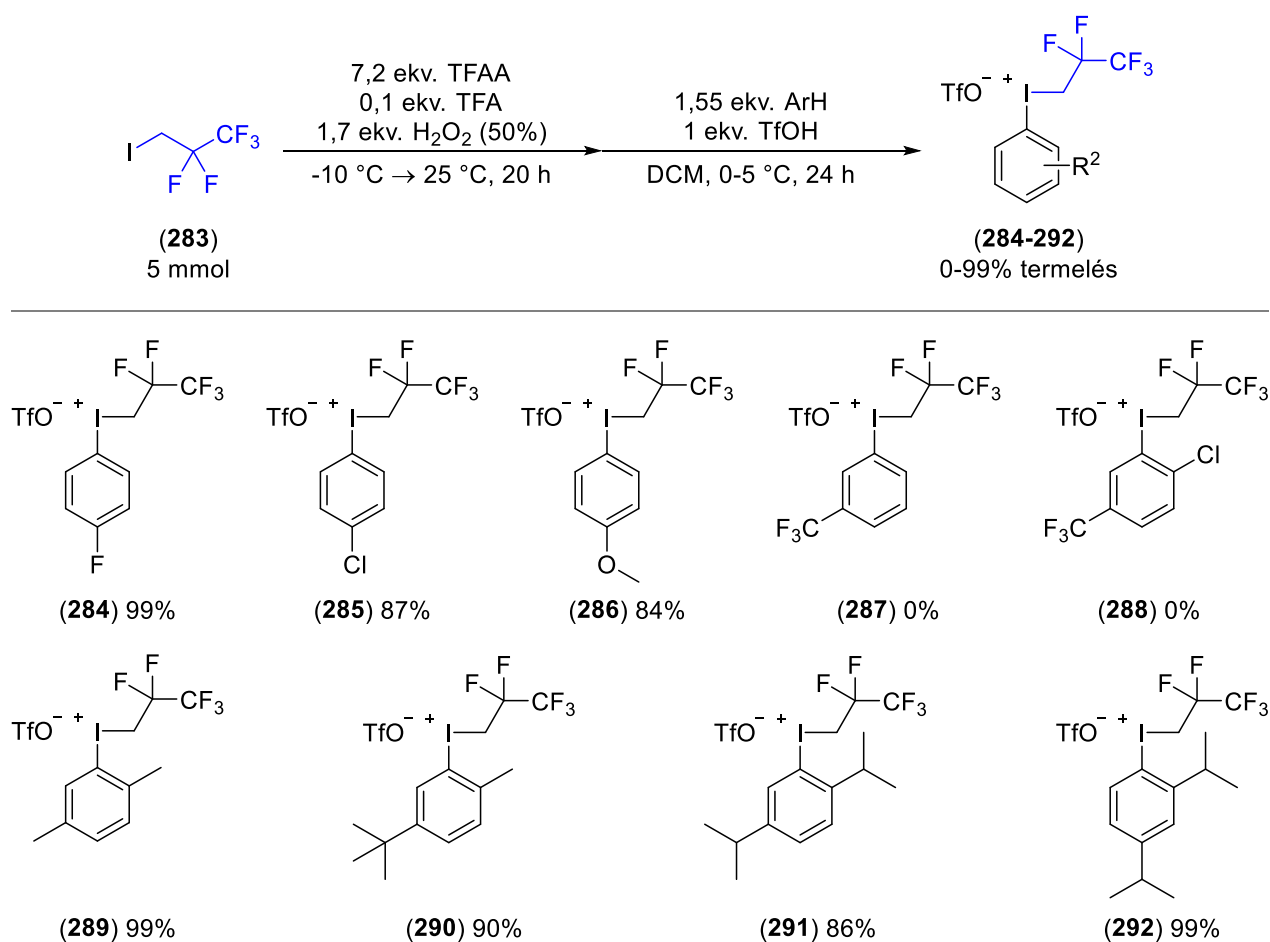
74. ábra. A tolil-(2,2,2-trifluoetil)jodónium-hidrogén-szulfát előállításának körülményei.

A trifluoetiljodóniumsó aromás részletét is változtattuk, így megvizsgáltuk tolil-(2,2,2-trifluoetil)jodóniumsók előállíthatóságát trifluoracetát, tetrafluor-borát és hidrogén-szulfát anionok jelenlétében. Ismételten (2,2,2-trifluoetil)- $\lambda^3$ -jodadiil-bisz(2,2,2-trifluoracetát)-ból (**261**) indultunk ki, majd a 0 °C-ra hűtött diklórmétános oldathoz csepegtetve 2 ekvivalens toluolt (**133**) mértünk be. A reakcióelegy színe csak kis mértékben változott, enyhén világosbarna színű lett. Ezt követően, a sav hozzáadásánál azt tapasztaltuk, hogy trifluorecetsav esetén a reakcióelegy színe nem változott. A homogén oldatot tovább kevertetve, majd azt szárazra bepárolva, a dietil-éter hozzáadására és hosszas fagyasztás hatására sem keletkezett szilárd anyag. A bepárlási maradék lassan elbomlott. Tetrafluor-bórsav alkalmazása esetén a reakcióelegy színe a világosbarnáról sötétbarnára változott, azonban a bepárlás útján nyert barna olajos anyag dietil-éter és pentán hozzáadásával sem volt kristályosítható, és nem eredményezett terméket. Tömény kénsavat mérve a reakcióelegyhez sötétbarna szín megjelenését tapasztaltuk (74. ábra). A reakcióidő letelte után az oldatot bepároltuk, majd a fekete ragacsos bepárlási maradékhoz -20 °C-ra hűtött dietil-étert adtunk. A ragacsos anyag feloldódott, majd a sötét homogén oldatból lassan szürke színű kristályok váltak ki. A kristályos

anyagot kiszűrtük, dietil-éterrel mostuk és levegő átszívásával szárítottuk. A szintézis végén 1,2 g anyagot izoláltunk, amely a várt szerkezetnek megfelelően, 76% termelésnek adódott. A preparátumról DMSO- $d_6$  oldószerben  $^1\text{H}$  és  $^{19}\text{F}$  NMR spektrumokat vettük fel, melyek segítségével igazoltuk a várt szerkezetet. Azt tapasztaltuk, hogy a korábban előállított mezitil-(2,2,2-trifluoretil)jodónium-hidrogén-szulfát (**279**) sóhoz hasonlóan a tolil-(2,2,2-trifluoetil)jodónium-hidrogén-szulfát (**280**) is érzékeny a nedvességre és könnyen bomlást szenved.

### 5.1.2. Aril-(1*H*,1*H*-fluoralkil)jodónium-triflát sók szintézise

Az aril-(2,2,2-trifluoretil)jodóniumsók előállítása mellett célunk volt hosszabb alifás láncú fluoralkiljodóniumsók előállítása is. Így több, kereskedelmi forgalomban is kapható 1*H*,1*H*-fluoralkil-jodidokból kiinduló szintézissort terveztünk. A mezitil-(2,2,2-trifluoretil)jodónium-triflát (**265**) só előállításához hasonló körülményeket választva 1,1,1,2,2-pentafluorpropil-jodidból (**283**) kiinduló két lépéses átalakításban számos aril-(2,2,3,3,3-pentafluorpropil)jodónium-trifluormetánszulfonát sót állítottunk elő (75. ábra).



75. ábra. Az aril-(2,2,2-trifluoretil)jodóniumsók előállítása.

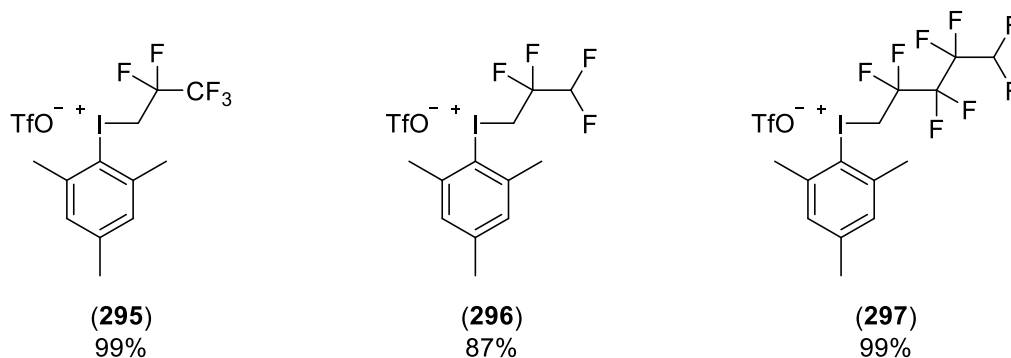
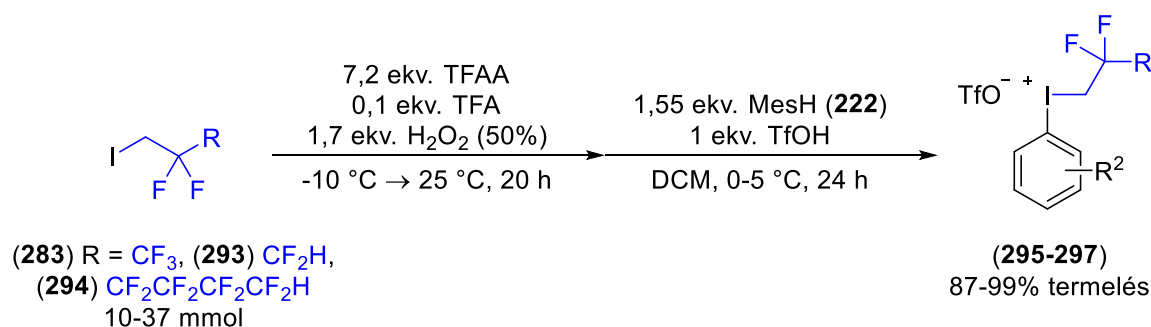
A reakcióhoz szükséges pertrifluorecetsavat -10 °C-on állítottuk elő, majd a 0 °C-ra termosztált oldatába becsepegtettünk 5 mmol 1,1,1,2,2-pentafluorpropil-jodidot (**283**). A reakcióelegyet szobahőmérsékleten kevertettük egy éjszakán át, és a szintelen homogén oldatot gyorsan bepároltuk. A bepárlási maradékként keletkező fehér szilárd (2,2,2,3,3-pentafluorpropil)- $\lambda^3$ -jodadiil-bisz(2,2,2-trifluoracetát)-ot analitikai vizsgálatok nélkül azonnal továbbalakítottuk. A lombikot jeges vizes

fürdőbe merítve lehűtöttük, majd előre lehűtött HPLC minőségű diklórmétánt adtunk hozzá és erőteljesen kevertettük 10 percig, hogy homogén oldatot készítsünk (mivel a homogenitás a reakciók kivitelezésénél kritikus paraméternek bizonyult). Ezt követően mértük hozzá a fluorbenzolt, melynek hatására a kezdetben homogén reakcióelegy fehér csapadékosá változott. Rövid kevertetés után beadagoltuk a trifluormetánszulfonsavat is. A fehér csapadékos oldat azonnal homogénné és fekete színűvé változott. A reakcióelegyet intenzíven kevertettük egy órán át, majd egy napon keresztül 5 °C alatti hőmérsékleten tartottuk. A bepárlást követően nyert ragacsos fekete anyagot dietil-éterrel eldörzsölve azonnal kristályos anyag vált ki. A kristályosítással a halványsárga színű 4-fluorfenil-(2,2,2,3,3-pentafluorpropil)jodónium-triflát sóhoz (**284**) 99% termeléssel jutottunk. A vegyület szerkezetét  $^1\text{H}$ ,  $^{19}\text{F}$  és  $^{13}\text{C}$  NMR mérésekkel igazoltuk.

Vizsgálni kívántuk az aromás részlet elektronikus és sztérikus hatásait a pentafluorpropiljodónium-triflát sók előállíthatóságára, ezért végrehajtottuk a szintézist klórbenzol, anizol, trifluorometilbenzol, 4-klór-trifluorometilbenzol, 1,4-dimetilbenzol, 4-*terc*-butiltoluol, 1,4-diizopropilbenzol, 1,3-diizopropilbenzol felhasználásával is (75. ábra). Klórbenzol alkalmazása esetén a szintézis során gond nélkül izoláltuk a fehér kristályos 4-klór-fenil-(pentafluorpropil)jodónium-triflátot (**285**) 87% termeléssel, míg az elektronban gazdag metoxifenil-származékot (**286**) 84% termeléssel kaptuk meg. Trifluorometilbenzol és a 4-klór-trifluorometilbenzol esetén lényegében nem történt meg a ligandumcsere reakció és így nem képződött aril-(fluoralkil)jodóniumsó (**287**, **288**). Ez könnyen érthető, hiszen az elektronhiányosabb aromás vegyületek elektrofil szubsztitúciója kevésbé kedvezményezett. *Para*-xilol felhasználásával kvantitatív termeléssel jutottunk a (2,5-dimetilfenil)(2,2,2,3,3-pentafluorpropil)jodónium-triflát sóhoz (**289**). A nagyobb sztérikus igényrel rendelkező 4-*terc*-butiltoluol esetén hosszadalmas kristályosítás útján sikerrel izoláltunk egy fehér szilárd anyagot (**289**). A vegyület nagy részét közvetlenül felhasználtuk (ld. 82. ábra), azonban a szobahőmérsékleten tárolt kristályos minta még a szerkezetmeghatározás előtt kétfázisú olajos anyag megjelenésével elbomlott, így a szerkezetéről csak a továbbalakított származék alapján, közvetve van információnk. 1,4-diizopropilbenzollal elvégezve a szintézist a ligandumcsere reakció 86% termeléssel eredményezte a nehezen kristályosodó (**291**) származékot, míg a rosszul oldódó 2,4-diizopropilbenzol analóg (**292**) esetén kvantitatív termelés adódott.

A reakciókörülményeket alkalmazva 37 mmol-os méretben kvantitatív termelés mellett megvalósítottuk a mezitil-(2,2,2,3,3-pentafluorpropil)jodónium-triflát só (**295**) szintézisét, mely során közel 20 g fehér kristályos anyagot izoláltunk (76. ábra).

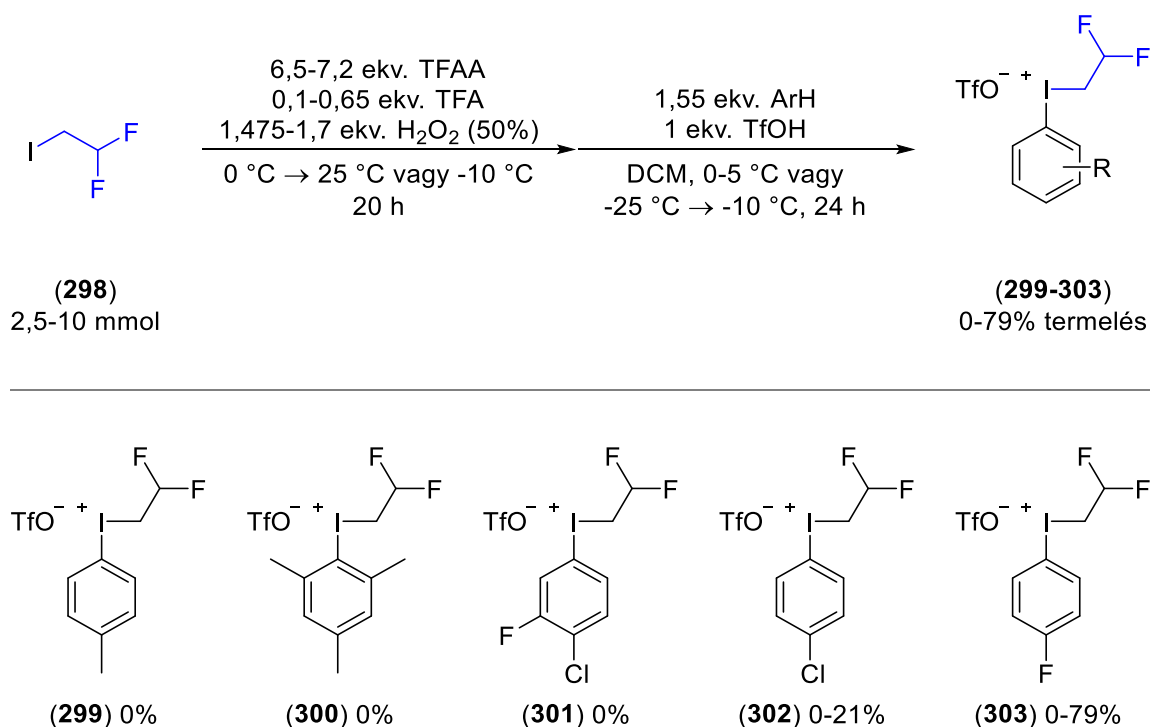
A fluoralkiljodóniumsók előállításának kiterjesztheségét vizsgáltuk az 1*H*,1*H*-fluoralkil-jodidok oldaláról, így kísérletet tettünk a kereskedelmi forgalomban kapható 1,1,2,2-tetrafluor-3-jódopropán (**293**) illetve 1,1,2,2,3,3,4,4-oktafluor-5-jódopentán (**294**) átalakítására is. A fluoralkil-jodidok oxidációját követően a hipervalens jódvegyületeinket ligandumcsere reakcióban trifluormetánszulfonsav jelenlétében mezitilénnel reagáltattuk, és fehér kristályos vegyületként 87% illetve 99% termeléssel izoláltuk a megfelelő fluoralkil-(meztill)jodónium-trifluormetánszulfonát származékokat (**296**, **297**).



76. ábra. Meztíl-(fluoralkil)jodónium-triflát sók szintézise grammos méretben.

Tapasztalataink alapján elmondható, hogy általánosságban az aril-(fluoralkil)jodóniumsók szintézise jó és kiváló termelés mellett valósult meg. A 1*H*,1*H*-fluoralkil-jodidok oxidációs lépése minden esetben már alacsony hőmérsékleten is kvantitatívan végbement, azonban fontosnak bizonyult, hogy az izolálást követően azonnal továbbalakítsuk a bisz(trifluoracetoxi)jód(III)-származékokat. A ligandumcsere reakció esetén csak trifluormetánszulfonsav alkalmazásával jó termeléseket értünk el, és stabil, könnyen tárolható vegyületekhez jutottunk. Az aromás részlet megválasztása is kritikus paraméterként említendő, mivel elektronhiányos aromás magok esetén nem történt meg a ligandumcsere reakció (vagyis az aromás vegyület elektrofil szubsztitúciója). Továbbá gyakorlati szempontból fontosnak mondható, hogy az aromás anyagi minőségétől függően nagymértékben megváltozhat a jodóniumsók szerves oldószerekben való oldhatósága is, így optimális esetben gyorsabb és könnyebb lehet a preparatív munka vagy akár jelentősen növekedhet a só termelése. A vegyületeket a legtöbb esetben felhasználásig szobahőmérsékleten jelentős bomlás nélkül tárolhatjuk. NMR mérések alapján megállapítottuk, hogy másfél év után a jodóniumsókból kb. 10-15%-ban a bomlástermékként azonosított fluoralkil-triflát keletkezett.

A fluoralkil lánc hosszának növelésével lényegesen nem befolyásoljuk az aril-(fluoralkil)-jodónium-triflátok előállíthatóságát. Vizsgálatainkat a kevesebb fluoratomot és más könnyen átalakítható funkciós csoportot tartalmazó alkil-jodidokra is kiterjesztettük. Kísérletet tettünk 2,2-difluoretil-jodid (**298**) aril-(2,2,-difluoretil)jodónium-triflát sóvá való átalakítására (77. ábra).

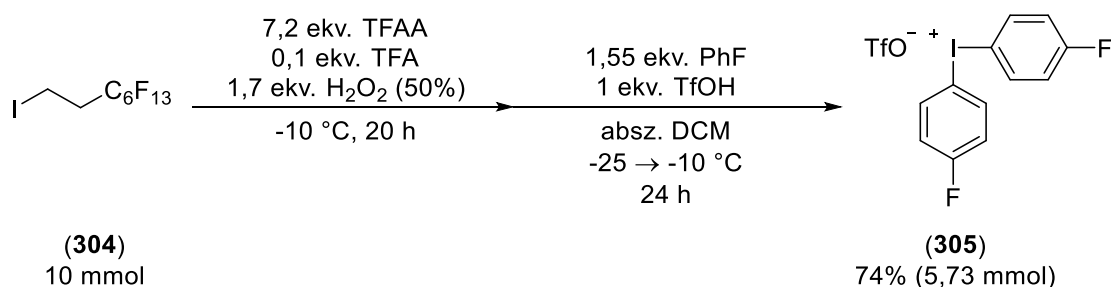


77. ábra. Aril-(2,2-difluoretil)jodónium-triflát előállítása.

A feladat a vártnál nagyobb szintetikus kihívásnak bizonyult, és komoly nehézségekbe ütköztünk. A mezitil-(2,2,2-trifluoretil)jodónium-triflát (**265**) és az aril-(pentafluorpropil)jodónium-triflátok előállításához használt körülményeket alkalmazva már az első oxidációs lépés során is bomlást tapasztaltunk. A 2,2-difluoretil-jodid (**298**) pertrifluorecetsavas oxidációját követően a keletkezett fehér opálos oldat szobahőmérsékleten lassan, lila szín megjelenése közben elbomlott. A bomlás kiküszöbölése érdekében az oxidációs lépést, valamint az azt követő bepárlást is -10 °C-on végeztük. Bepárlási maradékként egy fehér csapadék állt elő, melyhez behűtött diklórmetán oldószert adagolva oldatot készítettünk. A folyamat során rendkívül fontosnak bizonyult, a hőmérséklet precíz szabályozása kriosztát segítségével, így reakcióelegyet 0 °C-ra vagy szobahőmérsékletre melegítve a második lépésben már nem tapasztaltuk a kívánt nemszimmetrikus hipervalens jódvegyület képződését. Azonban a reakcióelegyet -25 °C-ra hűtve a ligandumcsere reakció megvalósult és képződött a nemszimmetrikus aril-fluoralkiljodóniumsók. Ennek előállítása érdekében toluollal, mezitilénnel, 1-klór-fluorbenzollal, klórbenzollal, és fluorbenzol felhasználásával is kísérletet tettük. A hosszas próbálkozás és számos kísérlet ellenére csak a klórbenzol és a fluorbenzol alkalmazásával, alacsony és közepes termelések mellett sikerült a difluoretiljodóniumsók szintézise. Az optimális körülmények között 2,2-difluoretil-(4-klórfenil)jodónium-triflát (**302**) 21%, míg a 2,2-difluoretil-(4-fluorfenil)jodónium-triflát (**303**) 79% termeléssel volt előállítható. Az izolálás során további nehézségként adódott, hogy az aril(difluoretil)jodónium-triflát sók szobahőmérsékleten néhány perc alatt elfolyósodtak és elbomlottak, így a kristályosítás és a szűrés komoly reprodukciós hibákat eredményezett. A hipervalens jódvegyületeket fagyasztóban tárolva 1 hét alatt szintén bomlást szenvedtek.

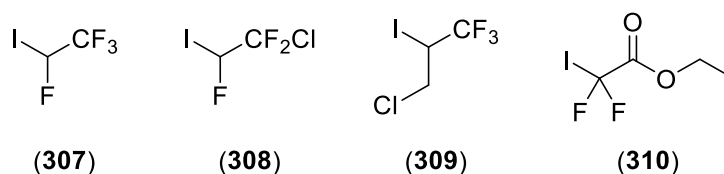
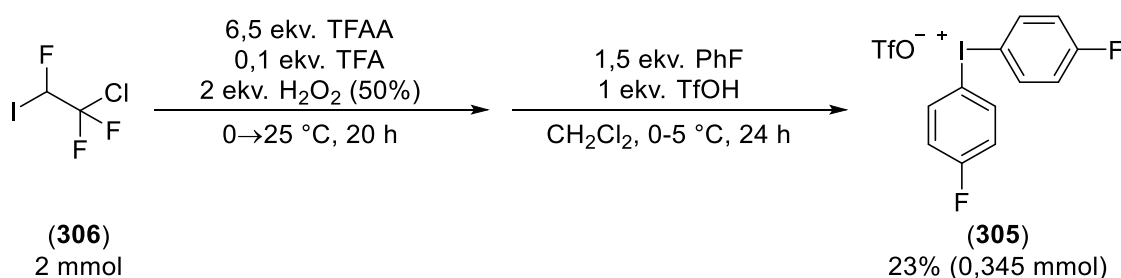
Az 1*H*,1*H*-trifluoretiljodóniumsókhoz képest a 1*H*,1*H*,2*H*-difluoretiljodóniumsók stabilitása lényegesen rosszabb és a bomlási reakció kerül előtérbe. A hidrogének számának növelésével a tendencia tovább erősödik. 1*H*,1*H*,2*H*,2*H*-perfluorjódoktán (**304**) pertrifluorecetsavas oxidációját 0 °C-on végezve a homogén szintelen vagy enyhén opálos fehér csapadékos oldat helyett egy

sötétbarna csapadékos oldat keletkezett. A fekete ragacsos bepárlási maradékhoz hexánt öntve lila színű oldatot kaptunk, ami jelezte az elemi jód jelenlétét. Az oxidációt -10 °C-on végezve szintén a bomlásra utaló fekete színű oldat keletkezett. A reakcióelegyhez 1 nap kevertetést követően -25 °C-on fluorbenzolt és trifluormetánszulfonsavat adva szemmel látható változás nem történt. Meglepő módon, a reakcióelegyet bepárolva, a fekete ragacsos bepárlási maradékhoz dietil-éter hozzáadására fehér kristályos anyag vált ki. A várakozásokkal ellentétben azonban nem az aril-(fluoralkil)jodóniumsó keletkezett, hanem a szimmetrikus di-(4-fluorfenil)jodónium-triflát **(305)**, a hozzáadott fluorbenzolra számolva 74% termeléssel (78. ábra). A reakciót mezitilénnel megismételve szintén a dimezitiljodóniumsó keletkezése volt megfigyelhető.



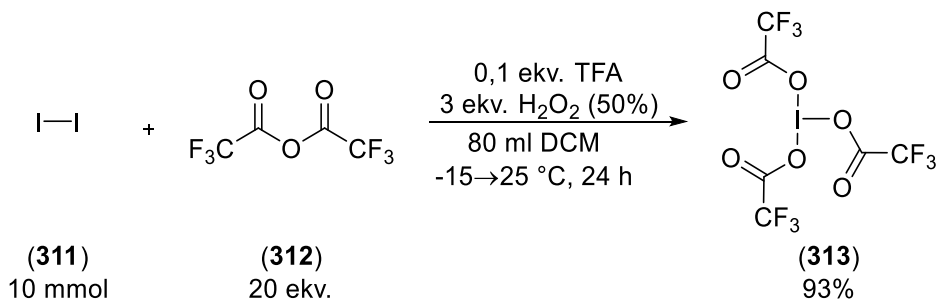
78. ábra. Az alkil-jodidok oxidációs lépésében történő bomlása.

Az 1*H*,1*H*-fluoralkánok mellett kísérletet tettük 1-klór-1,1,2-trifluor-2-jódetán **(306)**, 1,1,1,2-tetrafluor-2-jódetán **(307)**, 1-klór-1,1,2-trifluor-2-jódetán **(308)**, 3-klór-1,1,1-trifluor-2-jódpropán **(309)** és etil-2,2-difluor-2-jódacetát **(310)** felhasználására. A várakozásokkal ellentétben, azonban ezen esetekben is elsősorban a bomlási reakciók kerültek előtérbe. Az 1-klór-1,1,2-trifluor-2-jódetán **(306)** oxidációja és ligandumcsere reakciója szintén a fehér szilárd di-(4-fluorfenil)jodóniumsót **(305)** eredményezte, a fluorbenzolra számított 23% termeléssel (79. ábra).



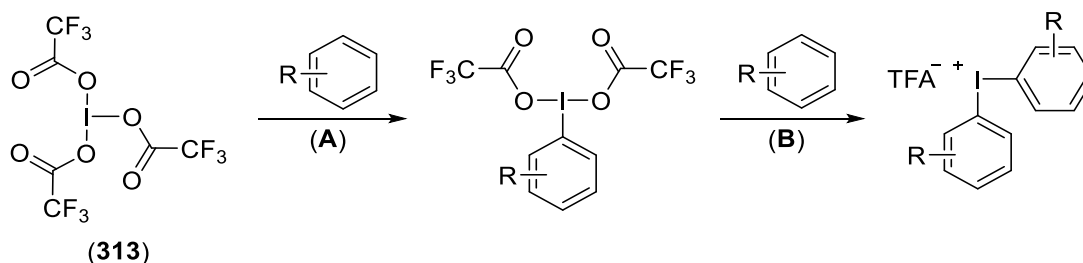
79. ábra. Az aril-(fluoralkil)jodóniumsó előállításában kipróbált alifás jódvegyületek.

A (fluor)alkil-jodidok bomlási reakciója az oxidációs lépés mélyebb tanulmányozását igényli. Mindazonáltal a kísérleti tapasztalatok alapján tudjuk, hogy a (fluor)alkil-jodidok oxidációja során jód is keletkezhet, mely a feleslegben vett pertrifluorecetsavas közegben szintén könnyedén tovább oxidálódhat, hipervalens jód(III)-vegyületet képezve.<sup>408,722,723</sup> Az irodalmi reakciókörülményeket kismértékben módosítva elemi jódból (**311**), trifluorecetsav-anhidridből (**312**) és hidrogén-peroxid 50%-os vizes oldatából diklórmetán oldószerben előállítottuk a sárga színű hipervalens  $\lambda^3$ -jodántriil-trisz(2,2,2-trifluoracetát) (**313**) vegyületet 93% termeléssel (80. ábra). A jód(III)-vegyület igen erélyes oxidálószer, rendkívül korrozív, vízzel látványosan heves reakcióban elreagál.



80. ábra. Jód(III)-tris(trifluoracetát) (**313**) előállítása.

A (**313**) vegyület elektrofil jellegét már korábbi publikációkban feljegyezték, és többek között ismert, hogy kétszeres ligandumcsere reakcióval szimmetrikus és nonszimmetrikus diariljodóniumsók előállítására használható (81. ábra).

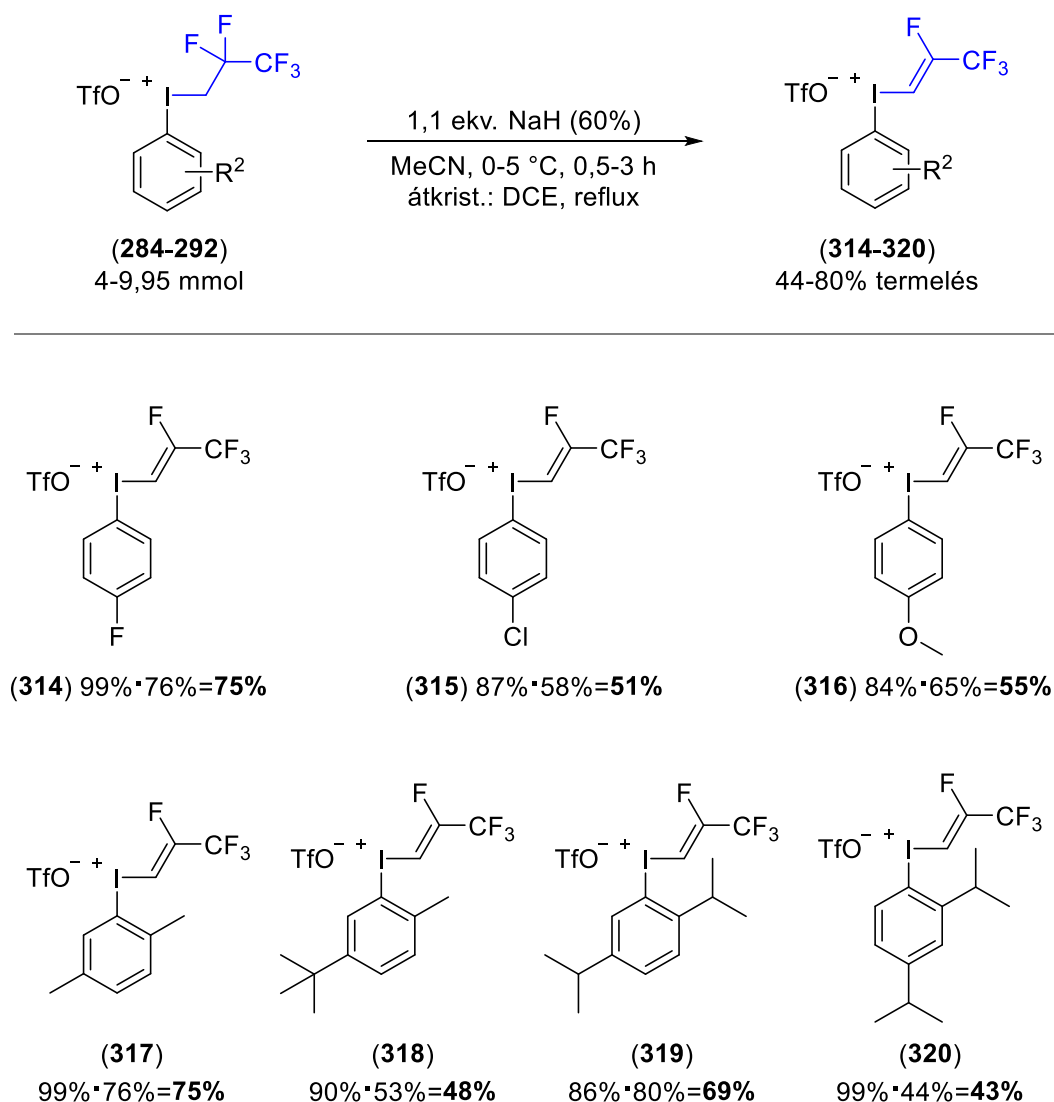


81. ábra. Irodalmi példák alapján a jód(III)-tris(trifluoracetát) (**313**) felhasználása diariljodóniumsók előállítására. 1. ligandumcsere (A),<sup>409,724</sup> 2. ligandumcsere (B).<sup>725,726</sup>



### 5.1.3. Aril-(fluoralkenil)jodónium-triflát sók előállítása

Az alkenil-(aril)jodóniumsók irodalmát átnézve megállapítottuk, hogy szintézisük és felhasználhatóságuk is nagyrészt kidolgozatlan. Célunk volt az aril-(fluoralkil)jodónium-triflátokhoz hasonlóan, aril-(fluoralkenil)jodónium-triflát sók előállítása is. Irodalmi eljárás alapján fenil-(pentafluorpropil)jodónium-triflát só nátrium-hidriddel végzett eliminációs reakciója (*Z*)-fenil-(2,3,3,3-tetrafluorprop-1-en-1-il)jodónium-triflát sót eredményez.<sup>637</sup> A vegyületek nevezéktani érdekessége, hogy a nagyobb térigényű I és CF<sub>3</sub> a kettőskötés ellentétes oldalán helyezkednek el, így a régebbi irodalom *transz* állású alkénnek nevezi, azonban a CIP-konvenció értelmében a nagyobb rendszámú elemek, ezáltal az első övezetben a I és F egyoldali állását tekintve *Z*-alkénnek nevezzük. Az irodalmi recept kismértékű módosításával megvalósítottuk a korábban előállított aril-(pentafluorpropil)jodónium-triflátok hidrogén-fluorid eliminációs reakcióját (82. ábra).



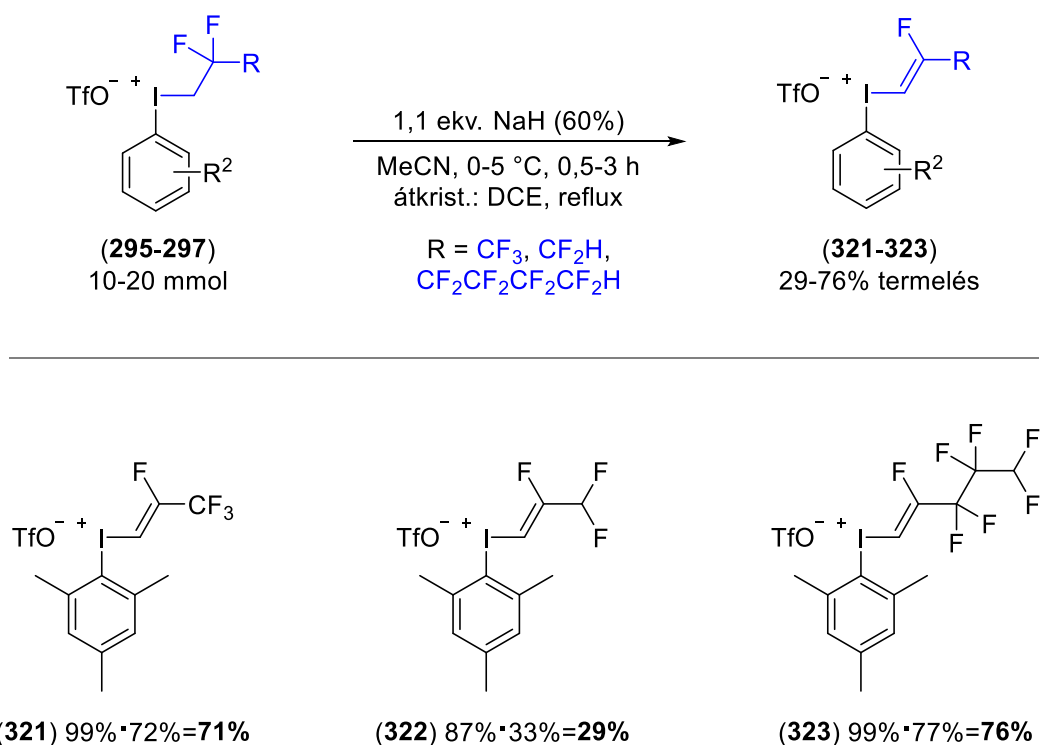
82. ábra. Aril-(tetrafluorpropenil)jodónium-triflát sók előállítása.

Az aril-(pentafluorpropil)jodónium-triflát sóból abszolút acetonitrilben, 0 °C hőmérsékleten homogén oldatot készítünk, majd gondoskodva a megfelelően inert körülményekről és a gázvezetéről, hozzáadtuk a nátrium-hidrid 60 tömegszázalékos ásványi olajjal készült szuszpenzióját. A kezdetben színtelen homogén oldat azonnal pezsegni kezdett, majd lassan világosbarna – narancssárga árnyalatot vett fel. Az intenzív reakciót követően az anyalúgot szűrtük, és bepároltuk.

A bepárlási maradékként keletkező ragacsos állagú anyagot dietil-éterrel eldörzsölve, és fagyasztva jellemzően halványsárga mikrokristályos anyagokat kaptunk. A  $^1\text{H}$  NMR mérések alapján megállapítottuk, hogy a nyerstermékek jellemzően kb. 3-10%-ban tartalmazták a kiindulási fluoralkiljodóniumsót, ezért a tisztítás minden esetben elengedhetetlennek bizonyult. Tisztítási műveletként átkristályosítást alkalmaztunk, amelyet abszolút 1,2-diklóretán oldószer felhasználásával végeztük el. A fluoralkeniljodóniumsóból forrón telített oldatot készítettünk, melyet néhány percig forrásban tartottunk, majd az oldatot lassan hűlni hagytuk, és a keletkező kristályokat szűrővel elkülönítettük, mostuk és csökkentett nyomáson szobahőmérsékleten szárítottunk. A forralás fontos lépésnek bizonyult, mivel a fluoralkiljodóniumsókhoz képest a fluoralkeniljodóniumsók nagyobb stabilitással rendelkeznek, ezáltal tulajdonképpen a feleslegben maradt kiindulási vegyületet elbontjuk. A kristályosítás a szennyező eltávolítása mellett jellemzően 5-10% veszteséggel járt, így a termelések nem haladták meg a 80%-ot. A fehér kristályos vegyületeket szobahőmérsékleten tárolva másfél év után sem tapasztaltunk bomlást. Szerkezetüket NMR spektroszkópai mérések segítségével EGYED Orsolya határozta meg.

Az eliminációs reakciót minden esetben közvetlenül az aril-(pentafluorpropil)jodónium-triflát sók (**284-292**) szintézise után hajtottuk végre. A rendelkezésünkre álló (4-fluorfenil)-(pentafluorpropil)jodónium-triflát (**284**) hidrogén-fluorid eliminációjával az átkristályosítást követően 76% termeléssel jutottunk a (Z)-(4-fluorfenil)(2,3,3,3-tetrafluorprop-1-en-1-il)jodónium-triflát sóhoz (**314**). Az 1*H*,1*H*-pentafluor-jodidra és a 3 lépésre összesített termelés 75%-nak adódott. A (Z)-(4-klórfenil)(2,3,3,3-tetrafluorprop-1-en-1-il)jodónium-triflát sóhoz (**315**) 51% míg a (**316**) 4-metoxi-származékhoz 55% összesített termeléssel jutottunk. Problémát jelentett, hogy a fluoralkiljodóniumsó előállítási reakciója sem kvantitatív termeléssel ment végbe, és a kristályosítással is komoly veszteségeket kellett els számolnunk. A 2,5-dimetilfenil-(tetrafluorpropenil)jodóniumsót szintén jó, 75% összesített termeléssel izoláltuk (**317**), míg a 2-metil-5-*terc*-butil analóg (**318**) esetén mindösszesen 48% termelést tudtunk elérni. A termelés csökkenését a só kiváló oldhatósági tulajdonságaival magyarázzuk, mivel az átkristályosítást követően a kristályosodás csak nagyon nehezen indult meg és ez 30% veszteséget jelentett.

A 2,5-diizopropilfenil-(tetrafluorpropenil)jodónium-triflát sót (**319**) a pentafluorpropil-jodidra (**283**) vonatkoztatott 69%-os termelés mellett izoláltuk. A 2,4-diizopropilfenil származék előállítása során problémát okozott, hogy az hidrogén-fluorid eliminációs reakciót követően a termék jelentősen szennyezett volt, amelyen az átkristályosítás nem segített és a (**292**) kiindulási anyag visszamaradt. Ennek következtében a nyersterméket ismételten nátrium-hidriddel kellett kezelni. A második átkristályosítás már teljesen tiszta (**320**) fluoralkeniljodóniumsót eredményezett, így izoláltuk, de a termelés érthető módon alacsonyabb, 43% lett. Azt feltételeztük, hogy a lokális túlmelegedések révén, a nátrium-hidriddel történő reakció során a (**320**) fluoralkenil-jodóniumsó talán nem kívánt bomlást szenvedett, ezért megismételtük a reakciót -40 °C-on is, azonban ezúton csak még alacsonyabb, 33% termelést értünk el.



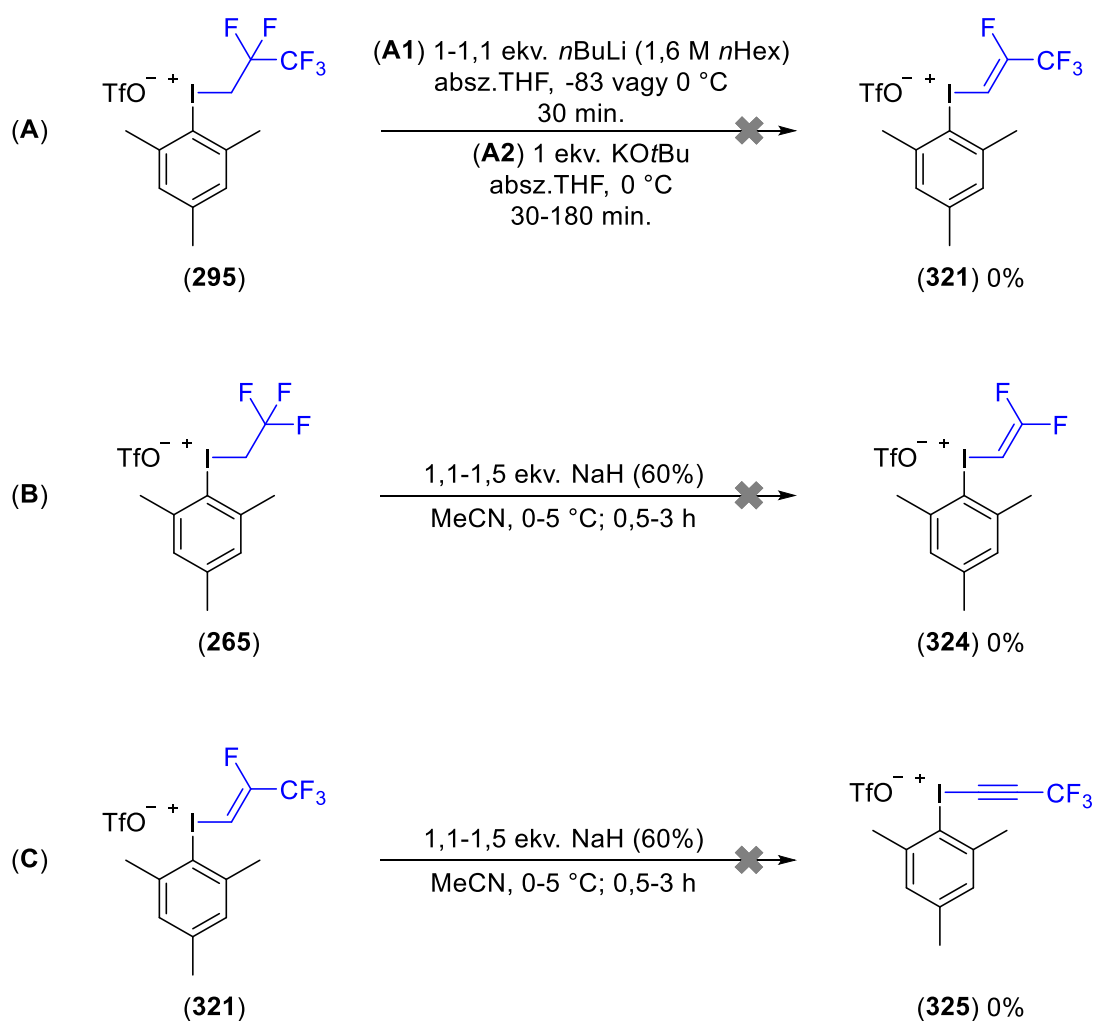
83. ábra. Mezitol-(fluoralkenil)jodónium-triflát sók előállítása.

Vizsgáltuk az előállított fluoralkil-(mezitol)jodónium-triflát (**295-297**) sók átalakítását fluoralkenil-(mezitol)jodónium-triflát vegyületekké (83. ábra). Örömmel megállapítottuk, hogy hasonlóan más aromás származékokhoz, a mezitol-(pentafluorpropil)jodónium-triflát (**295**) is HF eliminációs reakcióba vihető acetonitril oldószerben nátrium-hidrid alkalmazásával. A megfelelő (**321**) mezitol-(tetrafluorpropenil)jodóniumsót 20 mmol méretben nagyon jó, 71%-os össztermelés mellett izoláltuk. A mezitol-(tetrafluorpropil)jodóniumsót (**296**) nátrium-hidriddel reagáltatva komolyabb bomlást tapasztaltunk és a (**296**) kiindulási anyag is visszamaradt a reakcióelegyben. Ha a nyertermék tömegét 100% tisztaságúnak feltételezzük, akkor is csak 55% elméleti termelést kaptunk volna az eliminációs lépésre nézve, de ez tovább csökkent, az átkristályosítás után csak 33% termeléssel kaptuk meg a tiszta (**322**) terméket, mely összesített termelésben 29%-ot jelentett. A nátrium-hidrid rossz minőségére gyanakodva, újonnan vásárolt friss nátrium-hidriddel is elvégeztük a kísérletet, de sajnos lényegi javulást nem tudtunk elérni. A transz-2,3,3,4,4,5,5-heptafluorpentenil-jodónium-triflát (**323**) sót komolyabb preparatív nehézségek nélkül 76% össztermeléssel, 10 mmol méretben izoláltuk.

A fluoralkiljodóniumsók hidrogén-fluorid eliminációs reakciója során rendkívül fontosnak bizonyult a teljesen vízmentes körülmények biztosítása, és a jó minőségű nátrium-hidrid használata, valamint a homogenitás fenntartása és a reakcióelegy 0 °C-ra való temperálása. Tapasztalataink szerint az átkristályosítás szintén az előállítás sarkalatos pontja.

Az általunk előállított aril-(pentafluorpropil)jodónium-triflát és aril-(fluoralkenil)jodónium-triflát sók szintézise és felhasználási lehetőségeinek vizsgálata még aktív kutatás tárgyát képezi, ezért jelenleg még ebből a témából publikációnk nem született. Az aril-(fluoralkenil)jodónium-triflát sók nukleofil szubsztitúciós reakciókban mutatott reaktivitását SZABÓ Annával (BSc szakdolgozat, 2019) vizsgáltuk.

Kutatómunkánk során kitértünk az eliminációs reakció körülményeinek vizsgálatára is. Kísérletet tettünk a nátrium-hidrid erős bázis helyettesítésére (84. ábra, **A1** és **A2**). Mezitol-(pentafluorpropil)jodónium-triflátot (**295**) oldottunk abszolút tetrahidrofuranban, majd az oldatot folyékony nitrogén – etil-acetát hűtőkeverék segítségével  $-83\text{ }^{\circ}\text{C}$ -ra hűtöttük és az inert körülmények fenntartása mellett *n*-butil-lítium hexános oldatát csepegtettünk hozzá. A reakcióelegy halványsárga színűvé változott és enyhén, néhány fokot melegedett. A reakcióelegyet lassan szobahőmérsékletűre melegítve nem tapasztaltunk szemmel látható változást. Azonban az oldatot bepárolva, majd a barna olajos maradékhoz dietil-étert adva nem keletkezett csapadék. A reakciót  $0\text{ }^{\circ}\text{C}$ -on végezve sem izoláltunk terméket, a kiindulási anyagot 28%-ban tudtuk visszanyerni. A deprotonálási reakciót kálium-*tert*-butoxid bázissal végezve szintén csak bomlástermékek keletkezését tapasztaltuk. Érdekes módon a mezitol-(2,2,2-trifluoretil)jodónium-triflátot (**295**) nátrium-hidriddel kezelve nem jutunk 2,2-difluorvinil-(mezitol)jodónium-trifláthoz (**324**) és ehhez hasonlóan, a (**321**) mezitol-(tetrafluorpropenil)jodónium-trifluormetánszulfonát só HF eliminációjával sem nyerhető (**325**) trifluormetil-etiniljodóniumsó (84. ábra, **B** és **C**).

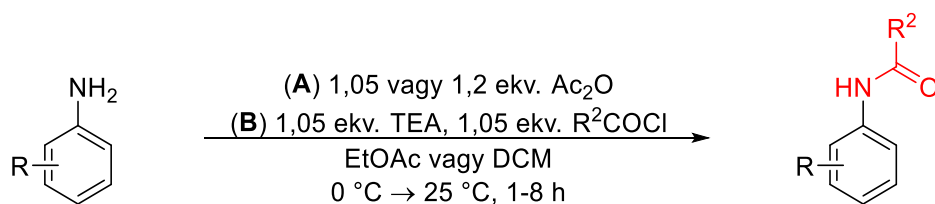


84. ábra. A HF elimináció körülményeinek vizsgálata.

## 5.2. Anilidek 2,2,2-trifluoretilezési reakciójának vizsgálata

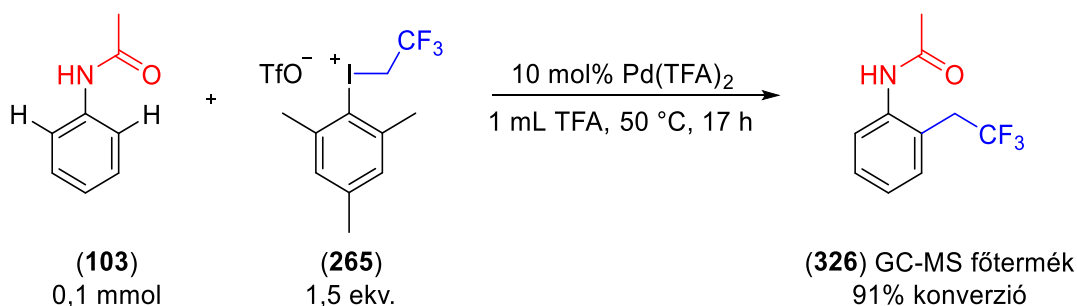
Ebben a fejezetben anilidek palládiumkatalizált C-H aktiválással megvalósított *orto*-helyzetű 2,2,2-trifluoretilezési reakció vizsgálatára irányuló kísérleteinket tárgyaljuk részleteiben. A szerves kémiai átalakításokban a C-H aktiválási reakciókat kiterjedten alkalmazzák. Az irodalomban több példát is találhatunk a diariljodóniumsókkal megvalósított közvetlen arilezési reakciókra (pl.: 15. ábra és 33. ábra). Továbbá ismert néhány irányított C-H aktiválást kihasználó trifluor-metilezési reakció is.<sup>359,727-729</sup> Mindazonáltal kitartó keresésünk ellenére sem találtunk példát aril-(fluoralkil)- vagy alkil-(aril)jodóniumsók alkalmazásával megvalósított közvetlen fluoralkilezési reakcióra.

Munkánk során, az általunk előállított mezitil-(2,2,2-trifluoretil)jodónium-triflát só (**265**) alkalmazhatóságát vizsgáltunk közvetlen, irányított C-H aktiválási reakciókban. A C-H aktiválási reakciónk középpontjába az irodalomból jól ismert amid irányító csoportot helyeztük.



85. ábra. Anilidek előállítása ecetsav-anhidriddel és savkloriddal.

A kísérletek megkezdéséhez anilin-származékokból aromás amidokat állítottunk elő (85. ábra). Az acetanilidek szintézise esetén az anilineket diklórmetán vagy etil-acetát oldószerben kis feleslegben vett ecetsav-anhidriddel reagáltattuk. Az acetamidoktól eltérő aromás amidokat a megfelelő savkloridból és az anilin-származékból, trietil-amin bázis jelenlétében állítottuk elő.



86. ábra. Az acetanilid (**103**) *orto*-trifluoretilezési reakciójának felfedése.

Vizsgálódásainkat az acetanilid (**103**) C-H aktiválási reakciójának tanulmányozásával kezdtük meg (86. ábra). Oldószernek a gyakran alkalmazott trifluorecetsavat választottuk. Az irodalmi reakciókat áttekintve megállapítottuk, hogy a palládium számos C-H aktiválás katalizátora, így 10 mol% palládium(II)-trifluoracetátot használtunk. A kiindulási anyaghoz 1,5 ekvivalens mezitil-(2,2,2-trifluoretil)jodónium-triflát sót (**265**) mértünk és a reakcióelegyet 17 órán keresztül  $50\text{ }^\circ\text{C}$ -on kevertettük. A kezdetben világosbarna homogén oldat befeketedett. A reakcióelegyből diklórmetános mintát készítettünk, a trifluorecetsavat nátrium-hidrogén-karbonát oldattal semlegesítettük, majd a mintát vékonyréteg kromatográfiás módszerrel vizsgálva megállapítottuk, hogy megtörtént a kívánt átalakulás. A reakcióelegy GC-MS analízisnek vetettük alá, amely alapján megállapítottuk, hogy keletkezett a (**326**) kapcsolt termék. Az analízis során melléktermékként a (**265**) jodóniumsó bomlásából származó mezitil-jodidot és mezitilént azonosítottunk, míg az

acetanilid mellett, a mono- és a bisz-trifluoretilezett acetanilidnek megfelelő  $m/z$  értékeket kaptuk. A reakciót palládium-katalizátor nélkül elvégezve csak a **(265)** jodóniumsó bomlási reakciójából eredeztethető vegyületek jeleit láttuk.

A kezdeti kivitelezés alapján SÁLYI Gergővel (BSc. szakdolgozat, TDK, OTDK dolgozat, 2016) megkezdtük a reakció körülményeinek optimalizálását. A reakció modell-vegyületének a 2-metilacetanilidet **(210)** választottuk. Ez a döntés a C-H aktiválás szempontjából fontos következményekkel járt. Az amid irányító csoport jelenléte miatt az átmenetifém koordinációjával az *orto*-helyzetű C-H kötések lettek kijelölve a metallálásra. A 2-metilacetanilid **(210)** aromás részletén a nitrogénhez képest az egyik *orto* pozícióban egy metil, míg a másik oldalon egy hidrogén található, így csak egyszeres  $C(sp^2)$ -H aktiválás és ezáltal monofunkcionalizálás lehetséges, aminek köszönhetően biztosan lecsökkenthetjük a keletkező termékek számát.

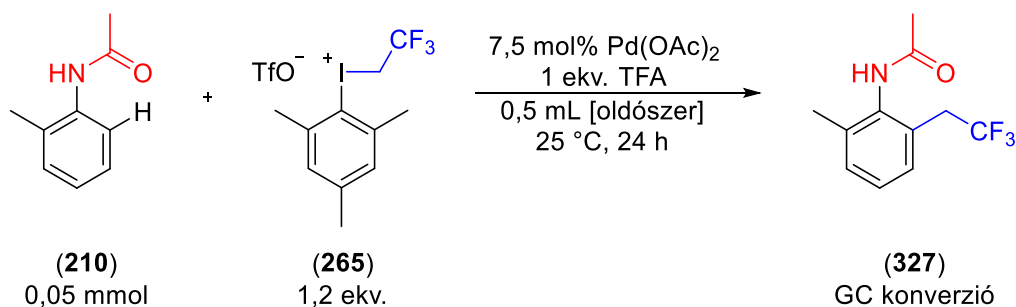
Az optimális körülmények keresése során kitértünk az oldószer minőségének és mennyiségének a hatására, a hőmérséklet, a katalizátor mennyiségének és minőségének hatására. Továbbá vizsgáltuk az adalékok, úgy, mint oxidálószeres és savak hatását, valamint meghatároztuk a trifluoretiljodóniumsó minőségének és mennyiségének hatását is.

### 5.2.1. Az oldószer hatása

A reakciókörülmények optimalizálását az oldószerek hatásának vizsgálatával kezdtük meg. A nagyszámú tervezett kísérlet miatt a kezdeti reakciókörülményeket módosítottuk, a felhasználandó kiindulási vegyületek mennyiségét minimalizáltuk. A takarékoság jegyében 0,05 mmol méretben végeztük el az optimálási kísérleteket. A 2-metilacetanilidhez **(210)** katalizátorként, a széleskörűen hozzáférhető és gyakran alkalmazott palládium(II)-acetátot választottuk, melyből 7,5 mol%-ot használtunk fel, míg a mezitil-(2,2,2-trifluoretil)jodónium-triflát sóból **(265)** 1,2 ekvivalenst mértünk be. Ezt követően a szilárd anyagokhoz 0,5 mL oldószert pipettáztunk, és azonnal hozzámértünk 1 ekvivalens trifluorecetsavat. A csavaros üvegcsét lezártuk, majd a reakcióelegyet 25 °C-on egy napon keresztül kevertettük. A kezdetben világosbarna homogén oldat lassan fekete színű oldattá változott. A reakcióelegyből mintát vettünk és a keletkezett termékeket GC-MS technikával azonosítottuk. 2-Metilacetanilidből **(210)** főtermékként keletkező 2-metil-6-(2,2,2-trifluoretil)-acetanilid **(327)** konverzióját GC-FID technikával határoztuk meg (3. táblázat).

Az oldószerek vizsgálata során a kísérletet elvégeztük poláris, apoláris, protikus és aprotikus oldószerekkel is. Mivel a legtöbb jodóniumsó és a palládium(II)-acetát oldódnak vízben, megvizsgáltuk a víz oldószerként történő alkalmazhatóságát a C-H aktiválási reakcióban, azonban már a komponensek összemérésekor inhomogenitást tapasztaltunk (3. táblázat, 1. sor). A szilárd anyag az üvegcsében megbarnult. A reakcióidő lejártá után az oldatot diklórmétánnal kirázva mintát készítettünk, majd a GC mérések alapján megállapítottuk, hogy nem képződött termék és a kiindulási anyagok visszamaradtak. Az inhomogenitási probléma 10 mol% nátrium-dodecil-szulfát tenzid hozzáadásával sem volt orvosolható (3. táblázat, 2. sor). A reakciót diklórmétán – víz 1:1 arányú kétfázisú oldószerkeverékében megismételve, 10 mol% nátrium-dodecil-szulfát jelenlétében sem tapasztaltuk a 2-metil-6-(2,2,2-trifluoretil)acetanilid **(327)** képződését (3. táblázat, 3-4. sor). A reakció oldószerének metanolt, acetonitrilt, acetont vagy tetrahidrofuránt választva sárga színű

homogén oldat keletkezett, de termék egyik reakcióelegyben sem képződött (3. táblázat, 5-8. sor). *N,N*-dimetil-formamid és dimetil-szulfoxid oldószerek alkalmazása esetén a 2-metilacetanilid (**210**) teljes mennyiségében visszamaradt (3. táblázat, 9-10. sor). Etil-acetátban végezve a reakciót világosbarna homogén oldat keletkezését tapasztaltuk, melyet gázkromatográfiás vizsgálatoknak alávetve, a 2-metilacetanilidre (**210**) nézve 23% konverziót állapítottuk meg (3. táblázat, 11. sor). A trifluoretilezés oldószereként dietil-étert választva egy fehér csapadékos színtelen oldathoz jutottunk, de a reakció mindössze 50%-os konverziót ért el (3. táblázat, 12. sor). A kísérletet a környezetbarát oldószerek sorában sokat említett dimetil-karbonátban (DMC) végezve 84% konverzió volt elérhető (3. táblázat, 13. sor). Toluolt mérve a szilárd vegyületekhez kezdetben szintén egy heterogén rendszer volt megfigyelhető, azonban az erőteljes kevertetés mellett a reakcióelegy homogénebb lett és lassan megfeketedett (3. táblázat, 14. sor). A reakcióelegy GC-FID vizsgálata alapján 96% konverziót tapasztaltunk. A 2-metilacetanilid (**210**) teljes átalakulását *N*-(2-metil-6-(2,2,2-trifluoretil)fenil)acetamiddá (**327**) diklórmétán és 1,2-diklóretán oldószerek alkalmazása mellett értük el (3. táblázat, 15-16. sor). A homogén világosbarna oldat néhány perc alatt fekete színűvé változott.



#	Oldószer	GC-FID Konverzió %
1	H <sub>2</sub> O	0
2	H <sub>2</sub> O + 10 mol% NaDS	0
3	DCM/H <sub>2</sub> O = 1:1	0
4	CH <sub>2</sub> Cl <sub>2</sub> /H <sub>2</sub> O = 1:1 + 10 mol% NaDS	0
5	MeOH	0
6	MeCN	0
7	Aceton	0
8	THF	0
9	DMF	0
10	DMSO	0
11	EtOAc	23
12	Et <sub>2</sub> O	50
13	DMC	84
14	Toluol	96
15	1,2-DCE	100
16	DCM	100

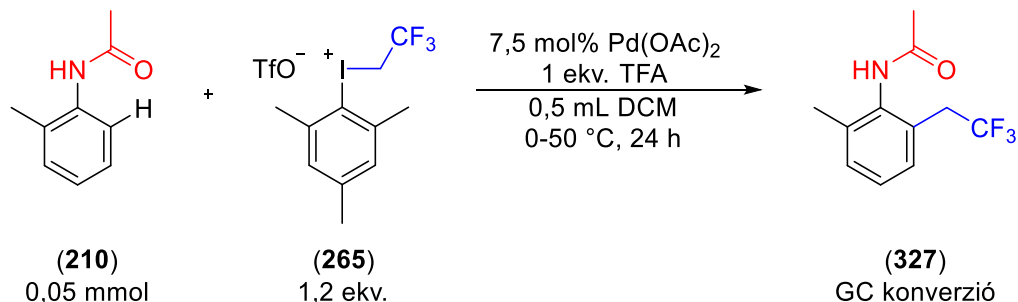
3. táblázat. Az oldószerek hatása a 2 metilacetanilid (**210**) trifluoretilezési reakciójában.

Az oldószerek hatásának tanulmányozása során megállapítottuk, hogy fontos paraméterként figyelembe kell venni a homogenitást, de elsősorban a metil-(2,2,2-trifluoretil)jodónium-triflát só (**265**) reaktivitása a mérvadó. A nukleofil jellegű oldószerek esetén a bomlás kerül előtérbe, aminek eredményeként az 2-metilacetanilid (**210**) trifluoretilezési reakciója előtt a (**265**) jodóniumsó már

elfogy. A C-H aktiválás szempontjából megfelelőnek adódhat a toluol választása is, azonban a kiindulási vegyület és a termék preparatív méretű oszlopkromatográfiás elválasztása csak nagy veszteségek árán valósítható meg, így a teljes konverzió elérése nélkülözhetetlenül fontosnak bizonyult. Ezen tények tudatában az inert, poláris és aprotikus tulajdonságú halogénezett szénhidrogének kiváló választásnak ígérkeztek. A további vizsgálataink oldószerének az alacsonyabb forrásponttal rendelkező diklórmétánt választottuk.

### 5.2.2. A hőmérséklet hatása

Vizsgáltuk a 2-metilacetanilid (**210**) palládiumkatalizált *orto*-trifluoretilezési reakciójának hőmérsékletfüggését és időfüggését. Mint azt már az oldószer vizsgálatából tudjuk, a 2,2,2-trifluoretilezési reakció diklórmétán oldószerben, szobahőmérsékleten 24 óra alatt teljes konverzióval lejár szodik (4. táblázat). A reakcióelegyből 3 óra után vett minták GC-FID mérései már szintén a reakció végét, a 100% konverzió elérését mutatták. A reakció hőmérsékletét párhuzamos kísérletsorozatban 40 °C-ra és 50 °C-ra emelve a termék konverziójának tendenciaszerű csökkenését tapasztaltuk. Ez feltételezéseink szerint, a mezitil-(2,2,2-trifluoretilyodónium-triflát só (**265**) bomlásával van összefüggésben. Az előző kísérletekkel egy időben 0 °C-ra temperált keverőblokkban is trifluoretilezési reakciót indítottunk, majd a 3 óra után kivett mintát jelentősen kihígítottuk, amelyről előkísérleteink alapján tudtunk, hogy ezzel teljesen megállítjuk a reakciót. Figyelemre méltó módon 3 óra alatt a 2-metilacetanilid (**210**) 75%-a a (**327**) terméké alakult, és egy nap után teljessé vált az átalakulás.



<i>t</i> / h	<i>T</i> / °C	GC-FID Konverzió %
3	0	75
24	0	100
3	15	100
24	15	100
3	25	100
24	25	100
3	40	94
24	40	96
3	50	88
24	50	91

4. táblázat. A hőmérséklet hatása a 2-metilacetanilid (**210**) trifluoretilezési reakciójára.

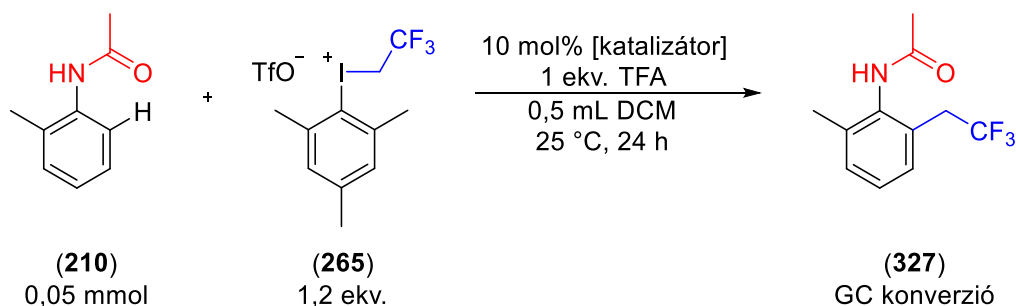
Kísérleteink alapján megállapítottuk, hogy a reaktív mezitil-(2,2,2-trifluoretilyodónium-triflát só (**265**) alkalmazása mellett kerülnünk kell a reakcióelegy melegítését, ami a 2-metilacetanilid (**210**) palládiumkatalizált trifluoretilezése esetén előnyös jellemzőnek is mondható. A trifluoretilezési



reakciót akár 0 °C-on, hosszabb reakcióidővel számolva elvégezhetjük, ami igencsak különálló eredménynek számít az irodalomból ismert C-H aktiválási reakciók erélyes körülményeihez képest. A trifluoretilezési reakció optimális hőmérsékletének praktikusán a 25 °C-ot választottuk.

### 5.2.3. Az átmenetifém-katalizátorok minőségének hatása

Kutatásunk során nagy figyelemmel végeztük el a katalizátorok anyagi minőségének hatásvizsgálatát. Mivel bizonyos esetekben nyomni fémszennyezés is elegendő a reakció lejátszódásához,<sup>730</sup> a kísérleti munka ezen szakasza alatt kizárólag új üvegeszközöket, keverőmagokat, kupakokat és egyszer használatos műanyag spatulákat használtunk. A reakció kivitelezéséhez analitikai táramérlegen bemértünk 10 mol% átmenetifémsót, hozzámértük a 2-metilacetanilid (210) és a mezitil-(2,2,2-trifluoretil)jodónium-triflátot (265). Az üvegcsébe automata pipettával gyorsan hozzámértünk diklórmétán oldószert és 1 ekvivalens trifluorecetsavat. A katalizátorok tesztelését párhuzamos reakciókövetés mellett vizsgáltuk (5. táblázat).



#	10 mol% Katalizátor	GC-FID Konverzió %
1	Mn(OAc) <sub>3</sub> •2H <sub>2</sub> O	0
2	Fe(OAc) <sub>2</sub>	0
3	Co(OAc) <sub>2</sub>	0
4	Ni(OAc) <sub>2</sub> •4H <sub>2</sub> O	0
5	Cu(OAc) <sub>2</sub> •H <sub>2</sub> O	0
6	Cu(OTf) <sub>2</sub> (anh.)	0
7	RuCl <sub>3</sub> (anh)	0
8	PtO <sub>2</sub>	0
9	PdCl <sub>2</sub>	0
10	Pd(TFA) <sub>2</sub>	91
11	Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub>	97
12	Pd(OAc) <sub>2</sub>	100

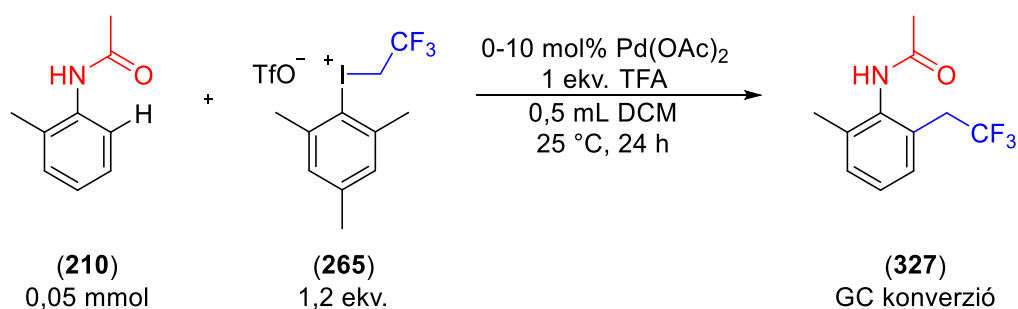
5. táblázat. A katalizátor anyagi minőségének hatása.

A reakcióelegyekből mintát véve és azokat GC-MS és GC-FID technikával analizálva megállapítottuk, hogy mangán(III), vas(II), kobalt(II), nikkel(II) és réz(II)-acetát jelenlétében nem történik reakció (5. táblázat 1-6. sor). Ehhez hasonlóan vízmentes ruténium(III)-klorid vagy platina(IV)-oxid használata mellett sem találtunk a (327) trifluoretilezett termék keletkezésére utaló nyomokat (5. táblázat 7-8. sor). A palládiumforrások közül palládium(II)-kloridot, palládium(II)-trifluoracetátot, trisz(dibenzilidén-aceton)-dipalládium(0)-ot és palládium(II)-acetátot vizsgáltuk meg. Érdekes módon, palládium(II)-klorid esetén a 2-metilacetanilid (210) változatlan formában megmaradt míg trifluoracetáttal 91%, Pd(0) vegyület esetén 97% és acetát anion jelenlétében 100% konverzió adódott (5. táblázat 9-12. sor). A klorid anion zavaró hatása valószínűsíthetően

összefüggésben áll a palládiumkatalizátor aktív formájának szerkezetével. 10 mol% palládium(II)-klorid és 30 mol% ezüst(I)-oxid együttes alkalmazása mellett nyomokban megjelenik a **(327)** trifluoretilezett termék. A jód(III)-vegyület révén erősen oxidáló trifluorecetsavas közegben a palládium(0) és a palládium(II)-acetát jobban teljesített mint a palládium(II)-trifluoracetát, feltételezhetően, az *in situ* keletkező valódi katalizátor nagyobb aktivitása miatt.<sup>731</sup>

#### 5.2.4. A palládium(II)-acetát katalizátor mennyiségének hatása

A 2-metilacetanilid (**(210)**) és a mezitil-(2,2,2-trifluoretil)jodónium-triflát (**(265)**) só reakciójában vizsgált átmenetifém-katalizátorok közül a legnagyobb aktivitással a palládium(II)-acetát rendelkezett. Ennek ismeretében célunk volt a szükségtelen fémszennyezés elkerülése, a költségek csökkentése, és a teljes konverzió megtartása mellett a palládium(II)-acetát minimális mennyiségének meghatározása (6. táblázat).



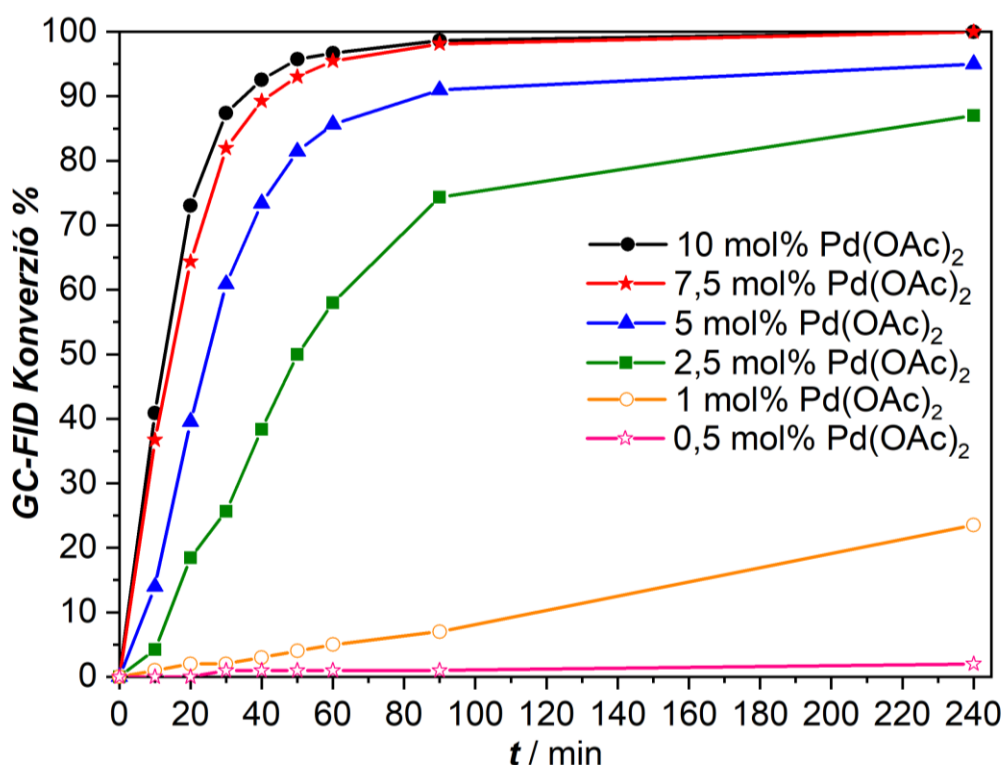
#	Pd(OAc) <sub>2</sub> mol%	GC-FID Konverzió %
1	0	0
2	0,5	2 (168 min, 2)
3	1	41 (48 h, 41)
4	2,5	89 (48 h, 90)
5	2,5+2,5 (90 min után)	94
6	5	95
7	7,5	100
8	10	100

6. táblázat. A palládium(II)-acetát mennyiségének hatása a 2-metilacetanilid (**(210)**) közvetlen C-H aktiválására.

Mint azt már az előzetes kísérletek alkalmával is megállapítottuk, hozzáadott katalizátor nélkül 24 óra elteltével sem számíthatunk a 2-metil-6-(trifluoretil)acetanilid (**(327)**) keletkezésére (6. táblázat, 1. sor). A katalizátorok mennyiségének vizsgálatához 0,5 mg-nál is kevesebb palládium(II)-acetát bemérésére lett volna szükség, így a katalizátorból megfelelő koncentrációjú diklórmetános törzsoldatokat készítettünk. A szilárd komponensű kiindulási anyagokhoz automata pipettával a katalizátor törzsoldatokból 0,5 mL-t adtuk, majd azonnal hozzámértük az 1 ekvivalens trifluorecetsavat. A reakcióelegyekből megfelelő időközönként 50 µL mintát vettünk GC-FID vizsgálatok céljából. A trifluoretilezési reakció 0,5 mol% palládium jelenlétében már nyomokban megindult, és 1 mol% Pd alkalmazásával 24 óra alatt 41% konverziót ért el (6. táblázat, 2-3. sor). A palládium(II)-acetát mennyiségét tovább növelve 2,5 mol%-ra egy nap után 89% átalakulás volt tapasztalható (6. táblázat, 4. sor). Egy párhuzamosan futó reakcióban 90 perc után újabb adag friss törzsoldatot pipetázva 94% konverzió volt elérhető, ami lényegében nem különbözött a kezdetben 5 mol% palládium(II)-acetátok tartalmazó reakció teljesítőképességétől (6. táblázat, 5-6. sor).

A 2-metilacetanilid (**210**) trifluoretilezését 7,5 vagy 10 mol% palládium(II)-acetát katalizátor jelenlétében végezve teljes konverzióval kaphatjuk a kívánt kapcsolt terméket (6. táblázat, 7-8. sor).

Mint már a hőmérséklet hatásának vizsgálata alatt és a palládium(II)-acetát katalizátor mennyiségének vizsgálata során is tapasztaltuk, a reakció gyorsan végbemegy (lsd. 5.2.2 fejezet). Az *orto*-trifluoretilezési reakció időbeli lefutásának értelmezése és didaktikus bemutatása érdekében sűrű mintavételezéssel követtük az átalakulás kezdeti szakaszát (87. ábra). Ez alapján jól láthatóvá vált, hogy a palládium(II)-acetát mennyiségének növelésével egy telítési profil alakul ki, a reakció a kezdeti szakaszában a leggyorsabb (első 1 óra), majd a katalizátor folyamatosan veszít az aktivitásából, és így a reakciósebesség csökkenése mellett jutunk el a (**210**) kiindulási vegyület teljes átalakulását jelentő 100%-os konverzióig.



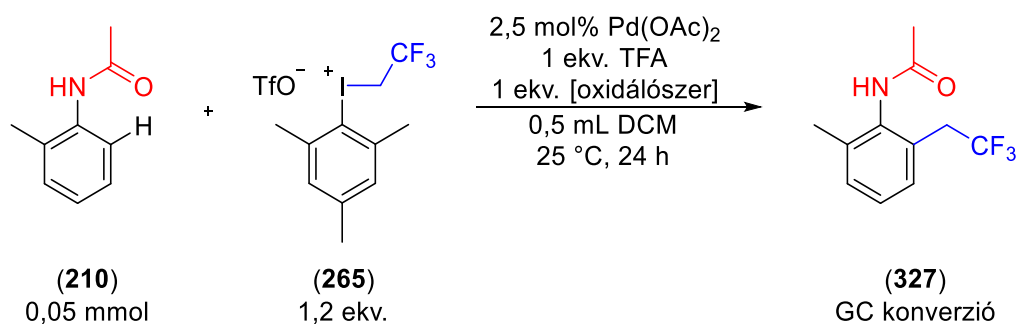
87. ábra. A 2-metilacetanilid (**210**) trifluoretilezési reakciójának időbeli lefutása a palládium(II)-acetát katalizátor mennyiségének függvényében.

### 5.2.5. A hozzáadott oxidálószer hatása

A 2-metilacetanilid (**210**) trifluoretilezési reakciójának kivitelezése során a kezdetben világosbarna homogén oldat - a termék képződésével párhuzamosan - gyorsan bebarnul majd megfeketedik. Ez a jelenség a katalizátor inaktiválásával és az oldatból kiváló kolloid fém palládium megjelenésével magyarázható. Az aktivitás-csökkenést a hagyományos keresztkapcsolási reakciók esetén a megfelelő foszfánligandum kiválasztásával akadályozzák meg. Esetünkben ez nem tűnt célravezetőnek, mivel a nagy reaktivitású és erős oxidálószerként is használható trifluoretilyodóniumsók ismert módon foszfóniumsó képzése közben elreagálnak foszfánokkal, valamint a foszfánok és a palládium erős koordinációja révén problémássá válhatna az irányított C-H aktiválás. Az oldószer vizsgálatának alapján megállapítottuk (lsd. 5.2.1 fejezet), hogy jól koordináló oldószerekben, mint az acetonitril vagy DMF nem történik átalakulás.

Laboratóriumi munkánk során célunk volt a C-H aktiválási reakciókban sokszor alkalmazott terminális oxidálószer vizsgálat (7. táblázat).

A palládium(II)-acetát mennyiségének vizsgálatánál megállapítottuk, hogy amíg 0,5 és 1 mol% palládium jelenlétében nem mehet végbe hatékonyan kapcsolás, addig 2,5 mol% palládium(II)-acetát alkalmazásával már 89% konverzió érhető el 24 óra alatt (7. táblázat, 1. sor). A 2,5 mol% palládium-acetát katalizátor alkalmazása mellett folytattuk vizsgálatainkat, feltételezve, hogy az oxidálószer hozzáadásával lehetőség nyílt a palládium oldatban tartására. Kísérleteket végeztünk ekvivalens nátrium-perborát, réz(II)-acetát, réz(II)-triflát, réz(II)-klorid, ezüst(I)-oxid és ezüst(I)-tetrafluorborát felhasználásával is. A reakcióelegyekből vett mintát gázkromatográfiás technikával vizsgálva megállapítottuk, hogy nem képződött a várt trifluoretilezett termék (**327**) vagy nagymértékben lecsökkent a konverzió, tehát az oxidálószer megakadályozta az átalakulást (7. táblázat, 2-8. sor). A vizsgált átmenetifémeket korábban katalizátorként tesztelve szintén nem tapasztaltuk a (**327**) termék képződését (ld. 5.2.3 fejezet). Kálium-peroxo-diszulfát és 1,4-benzokinon alkalmazásával a reakcióelegyek kinézete nem változott, azonban a konverziók kis mértékben lecsökkentek.



#	Oxidálószer	GC-FID Konverzió %
1	-	89
2	NaBO <sub>3</sub> •4H <sub>2</sub> O	0
3	Cu(OAc) <sub>2</sub> •H <sub>2</sub> O	0
4	Cu(OTf) <sub>2</sub>	0
5	CuCl <sub>2</sub> •2H <sub>2</sub> O	0
6	Ag <sub>2</sub> O	0
7	AgNO <sub>3</sub>	5
8	AgBF <sub>4</sub>	15
9	K <sub>2</sub> S <sub>2</sub> O <sub>8</sub>	82
10	1,4-benzokinon	85

7. táblázat. Az ekvivalens oxidálószer hatása a C-H aktiválásra.

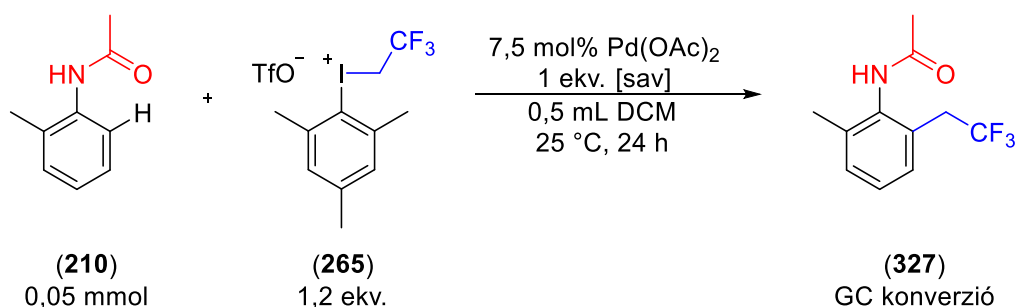
A tapasztalatok alapján tehát azt mondhatjuk, hogy a hozzáadott ekvivalens átmenetifémek és oxidálószer nem javították palládiumkatalizátor aktivitását, sőt a konverzióértékek minden esetben lecsökkentek. Az elvégzett kísérletek eredményei alapján tehát nem javasolt további oxidálószer alkalmazása.

### 5.2.6. A hozzáadott savak hatása

Az aromás 2-metilacetanilid (**210**) 2,2,2-trifluoretil-csoporttal történő funkcionális reakcióját kezdetben, a publikált C-H aktiválási reakciókban sokszor alkalmazott trifluoecetsavban végeztük, majd diklórmetán oldószer alkalmazása mellett 1 ekvivalens mennyiségben mértük be.

Vizsgálni kívántuk, hogy 7,5 mol% palládium(II)-acetát katalizátor, 1,2 ekvivalens jodóniumsó (**265**) felhasználásával végzett kapcsolási reakcióban milyen hatása van a hozzáadott savnak (8. táblázat).

Megfigyelésünk szerint, a trifluoretilezési reakció komponenseit megfelelő mennyiségben összemérve diklórmétán oldószerben, a sav hozzáadása nélkül egy világosbarna homogén oldat keletkezik. A reakcióelegyet 24 órán keresztül kevertetve csak enyhe sötétedést jegyezhetünk fel, a reakcióelegyből mintát véve és azt GC-FID technikával analizálva 40% konverziót állapítottunk meg (8. táblázat, 1. sor). 10 mol% palládium(II)-acetáttal végezve a reakciót 60%, míg 7,5 mol% palládium(II)-trifluoracetát esetén 21% konverzió adódott. A C-H aktiválási reakciók másik gyakran alkalmazott adalékaként 1 ekvivalens ecetsavat alkalmazva csak a (**210**) kiindulási vegyület ötöde alakult át (**327**) terméké (8. táblázat, 2. sor). A párhuzamos kísérletsorozat további elemeiként vizsgáltuk trifluormetánszulfonsav, 96%-os tömény kénsav és hidrogén-tetrafluor-borát 50%-os vizes oldatlának hatását is, melyek rendre a savmentes körülményhez képest alacsonyabb konverzióértékeket eredményeztek (8. táblázat, 3-5. sor). *Para*-toluolszulfonsav hozzáadása szintén nem jelentett előnyt, mivel a konverzió értéke ebben az esetben 41%-nak adódott (8. táblázat, 6. sor). Érdekes módon a Lewis savas bór-trifluorid-éterát bemérésével 58% konverziót értünk el (8. táblázat, 7. sor). Kutatásunkkal párhuzamosan, a csoportunkban TISCHLER Orsolya részletesen vizsgálta Lewis-savak hatását acetanilidek palládiumkatalizált közvetlen acilezési reakciójában.<sup>732</sup> Megállapítottuk, hogy a trifluorecetsavnak nagy jelentősége van a gyors és hatékony kapcsolási reakció megvalósulásában. A kiindulási vegyületeket diklórmétán oldószerben oldva világosbarna homogén oldatot kapunk, amely trifluorecetsav hozzáadására néhány perc alatt sötét fekete színűvé változik. A reakcióidő leteltével vett minta GC-FID technikával történő elemzése teljes átalakulást mutatott (8. táblázat, 8. sor).



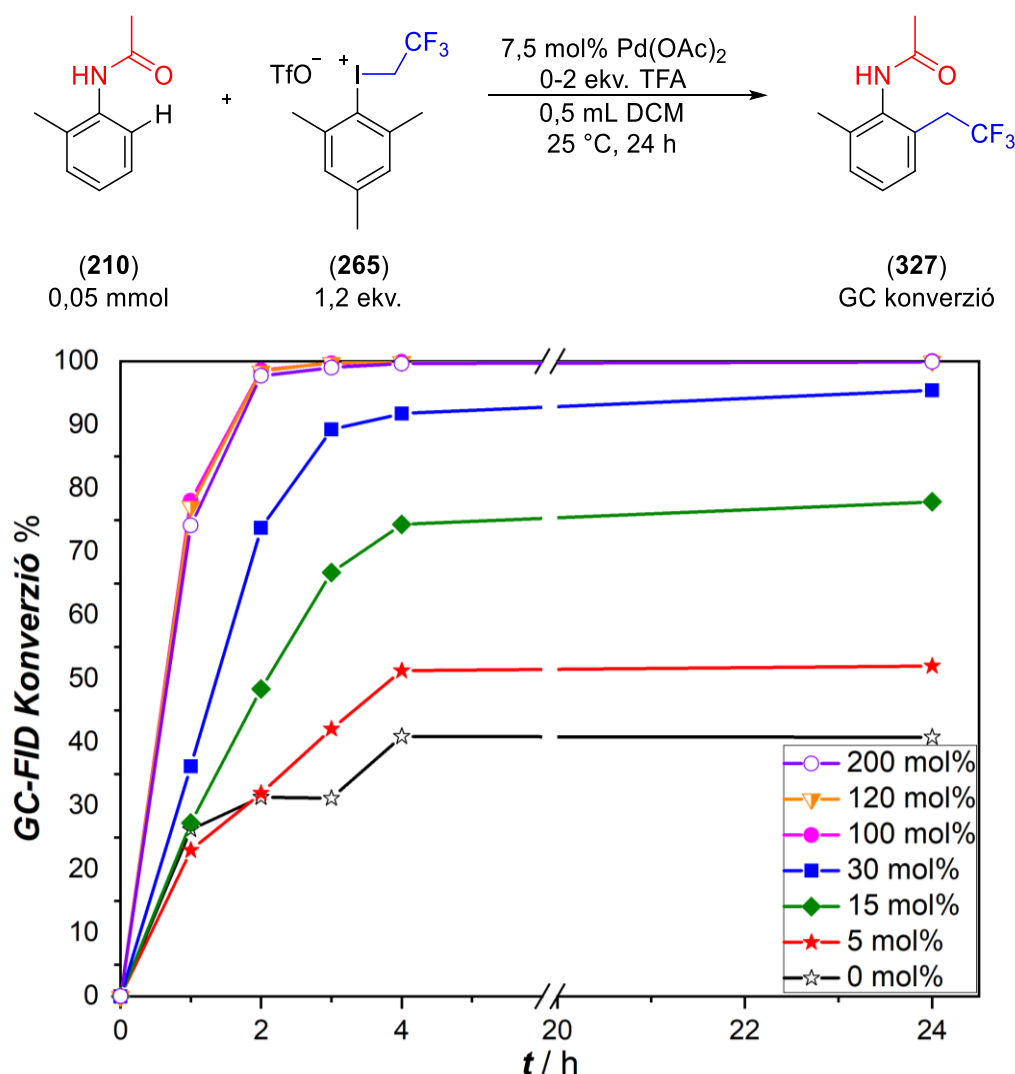
#	Sav	GC-FID Konverzió %
1	-	40
2	AcOH	20
3	TfOH	0
4	H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	15
5	HBF <sub>4</sub> •H <sub>2</sub> O	28
6	TsOH•H <sub>2</sub> O	41
7	BF <sub>3</sub> •Et <sub>2</sub> O	58
8	TFA	100

8. táblázat. A savak hatása a 2-metilacetanilid trifluoretilezési reakciójára.

A savak hatásának vizsgálata során megállapítottuk, hogy a kipróbált Brønsted- és Lewis-savak közül kizárólag a trifluorecetsavnak volt pozitív hatása a 2-metilacetanilid (**210**) és mezitil-(trifluoretil)jodónium-triflát só (**265**) palládiumkatalizált C-H aktiválási reakciójára.

### 5.2.7. A trifluorecetsav mennyiségének hatása

A savak anyagi minőségének vizsgálata során megállapítottuk, hogy egyedüli módon a trifluorecetsav jelenlétében elvégzett a trifluoretilezési reakció szolgáltatja teljes konverzióval a kívánt 2-metil-6(2,2,2-trifluoretil)acetanilid (**327**) terméket. Ezt követően vizsgálni kívántuk a trifluorecetsav mennyiségének hatását az átalakulásra. Ennek megvalósítása érdekében 0,05 mmol méretben reagáltattunk egymással 2-metilacetanilidet (**210**) és mezitil-(trifluoretil)jodónium-triflát sót (**265**) 7,5 mol% palládium(II)-acetát katalizátor bemérése mellett. A rendkívül kis anyagmennyiségek miatt a trifluorecetsavból és diklórmétánból megfelelő koncentrációjú törzsoldatokat készítettünk. Vizsgáltuk 5; 15 és 30 mol%, 1; 1,2 és 2 ekvivalens trifluorecetsav hozzáadása mellett a reakció időbeli lefutását. A párhuzamos reakciókat a trifluorecetsavas diklórmétán törzsoldat automata pipettával történő hozzáadásával indítottuk. A reakcióelegyeket 24 órán keresztül kevertettük és 1; 2; 3; 4 és 24 óra után mintákat készítettük gázkromatográfiás vizsgálatok céljából.



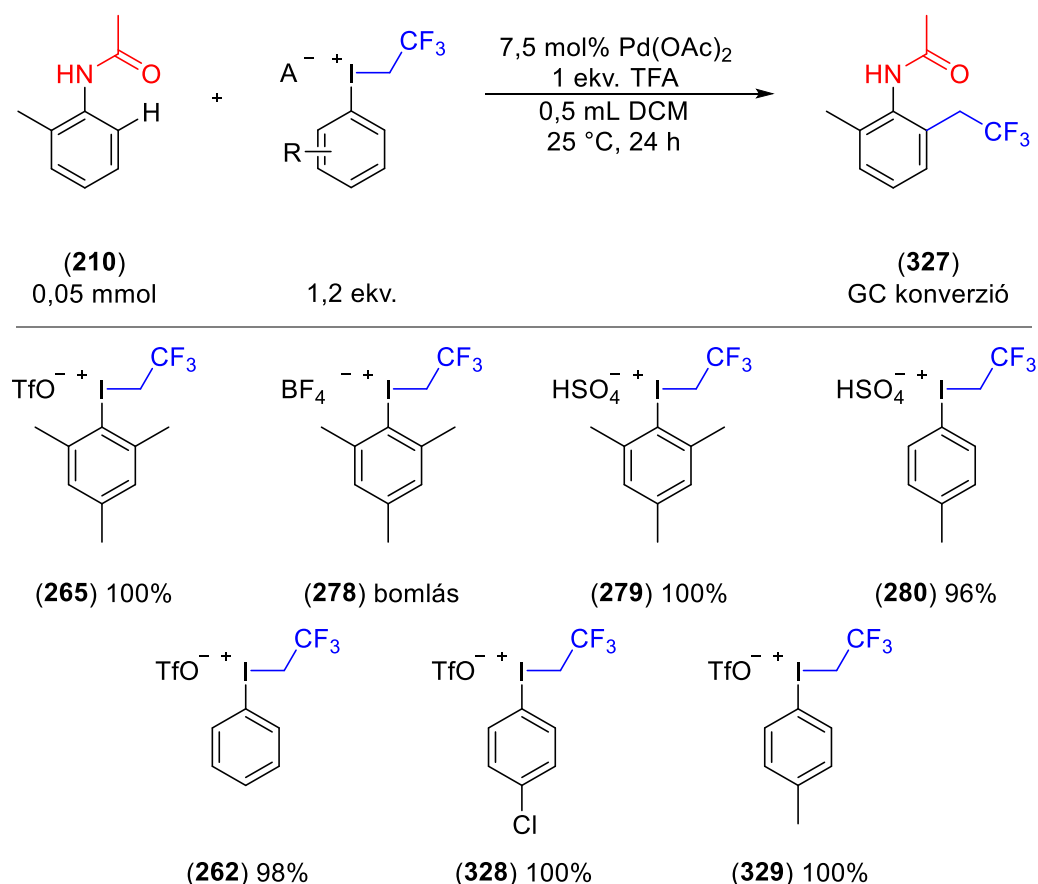
88. ábra. A 2-metilacetanilid (**210**) trifluoretilezési reakciójának időbeli lefutása a trifluorecetsav mennyiségének függvényében.

Az összesített eredmények alapján látható (88. ábra), hogy megismételve a kísérletet trifluorecetsav nélkül a korábban is elért 40%-os konverzió adódott. Mindazonáltal már 5 mol% és 15 mol% trifluorecetsav hozzáadásával is jelentősen megnő a katalizátor-rendszer aktivitása. 30 mol% trifluorecetsav jelenlétében a 2-metilacetanilid (**210**) átalakulása 24 óra után közel teljessé vált és 1; 1,2 és 2 ekvivalens trifluorecetsavval végzett reakció esetén már nem észleltük a

reakciósebesség növekedését, a reakciók lefutása azonos volt. Az eredmények értékelése alapján megállapítottuk, hogy a palládiumkatalizált közvetlen C-H aktiválási reakció a trifluorecetsavra vonatkoztatva is katalitikus. Észben tartva, hogy a palládium(II)-acetát katalizátor a reakció kezdeti szakaszában a legaktívabb (lsd. 5.2.4 fejezet), a gyorsabb lefutás érdekében, optimálisnak az 1 ekvivalens trifluorecetsav hozzáadását állapítottuk meg. Későbbi kísérleteink alapján tudjuk, hogy 10-20 ekvivalens trifluorecetsav hozzáadásával lényegesen nem befolyásoljuk a reakció kimenetelét, de nagyobb, 50-100 ekvivalens vagy a trifluorecetsav oldószerként való használata nem kedvez a termék képződésének.

### 5.2.8. Az aril-(2,2,2-trifluoretil)jodóniumsók minőségének hatása

Kutatómunkánk során megvalósítottuk több aril-(2,2,2-trifluoretil)jodóniumsó szintézisét (lsd. 5.1.1 fejezet). A szintézisek során változtattuk a jodóniumsó aromás részletének szubsztituenseit és vizsgáltuk a különböző ellenionok hatását. Célunk volt az általunk előállított, és a laboratóriumunkban megtalálható nemszimmetrikus aromás fluoralkiljodóniumsók C-H aktiválási reakcióban való alkalmazhatóságának vizsgálata. A trifluoretilezési reakcióban a jodóniumsók anyagi minőségének hatásvizsgálatát, a korábban alkalmazott optimalizálási körülmények mellett végeztük. Így 0,05 mmol méretben dolgozva, 1,2 ekvivalens trifluoretiljodóniumsót, 7,5 mol% palládium(II)-acetát katalizátort és 1 ekvivalens trifluorecetsavat használtunk fel (89. ábra).



89. ábra. Az aril-(2,2,2-trifluoretil)jodóniumsók hatása a trifluoretilezési reakcióra.

Elsőként a mezitil-(2,2,2-trifluoretil)jodóniumsók anionjának hatását vizsgáltuk meg. Megállapítottuk, hogy a triflát anionnal rendelkező sót (**265**) a hidrogén-szulfát anionnal rendelkező sóra cserélve (**279**) nem változik a reaktivitás és teljes konverzióval keletkezik a termék, azonban a

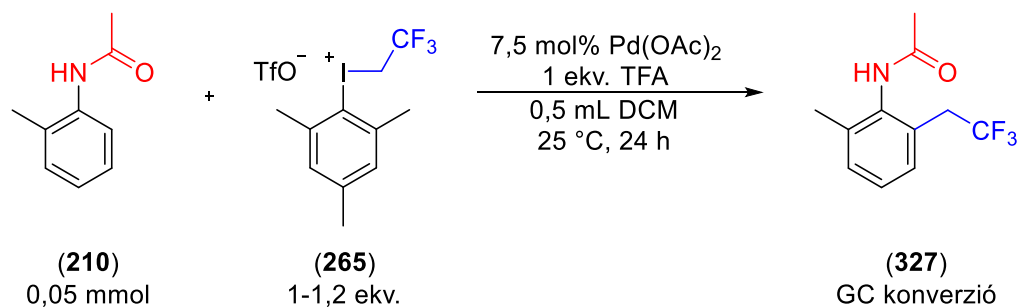


tetrafluor-borát anion jelenlétében (**278**) a 2-metilacetanilid (**210**) trifluoretilezése helyett a jodóniumsó és a kiindulási anyag részleges bomlása következett be. *Para*-tolil-(2,2,2-trifluoretil)-jodónium-hidrogén-szulfát só (**280**) használata esetén a reagensfelesleg ellenére is csak 96% konverzióval keletkezett a 2-metil-6(2,2,2-trifluoretil)acetanilid (**327**). Az aromás részlet további módosításával vizsgáltuk aril-(2,2,2-trifluoretil)jodónium-triflátok reaktivitását a palládium-katalizált C-H aktiválási reakcióban. Megállapítottuk, hogy 1,2 ekvivalens fenil-(2,2,2-trifluoretil)-jodónium-triflát (**262**) bemérésével marad kiindulási anyag a reakcióelegyben, a *para*-klór-fenil- és a *para*-tolil-(trifluoretil)jodónium-triflát (**328**, **329**) trifluoretilezőszerek felhasználásával viszont szintén teljes konverzió érhető el.

Az elvégzett kísérletek alapján megállapítottuk, hogy a 2-metilacetanilid (**210**) palládiumkatalizált közvetlen trifluoretilezési reakcióját jelentősen befolyásolhatja a jodóniumsó anyagi minősége. A kísérletek során kipróbált jodóniumsók közül több vegyület is megfelelőnek mutatkozott. A reakció robusztussága nagy mértékben függ a kiindulási vegyületek stabilitásától. Ez a paraméter az alkilezőszerként használható trifluoretiljodóniumsók esetén kiemelten fontos. Korábbi kísérleteink alapján tudtuk, hogy a hidrogén-szulfát anion jelenlétében a trifluoretiljodóniumsók kezelhetősége és eltarthatósága nehézkes, így ezek további használatát nem tartottuk célravezetőnek. További kritériumként a jodóniumsó előállíthatóságát vizsgáltuk meg, és mivel a laboratóriumunkban a mezitil-(2,2,2-trifluoretil)jodónium-triflát (**265**) szintézise robusztusnak bizonyult, és több tíz grammos mennyiségben is kiváló termelést eredményezett, a kísérleteinkhez ezt használtuk fel.

#### 5.2.9. A mezitil-(2,2,2-trifluoretil)jodónium-triflát mennyiségének hatása

A 2-metilacetanilid (**210**) közvetlen trifluoretilezésének hatékony kivitelezése érdekében vizsgáltuk a mezitil-(2,2,2-trifluoretil)jodónium-triflát (**265**) szükséges mennyiségét. Az optimalizálási reakciók kivitelezése során mindvégig célunk volt a teljes konverzió elérése. 7,5 mol% palládium(II)-acetát, 1 ekvivalens trifluorecetsav jelenlétében 2-metilacetanilidet (**210**) reagáltattunk 1; 1,05 és 1,2 ekvivalens mezitil-(2,2,2-trifluoretil)jodónium-triflát sóval (**265**).



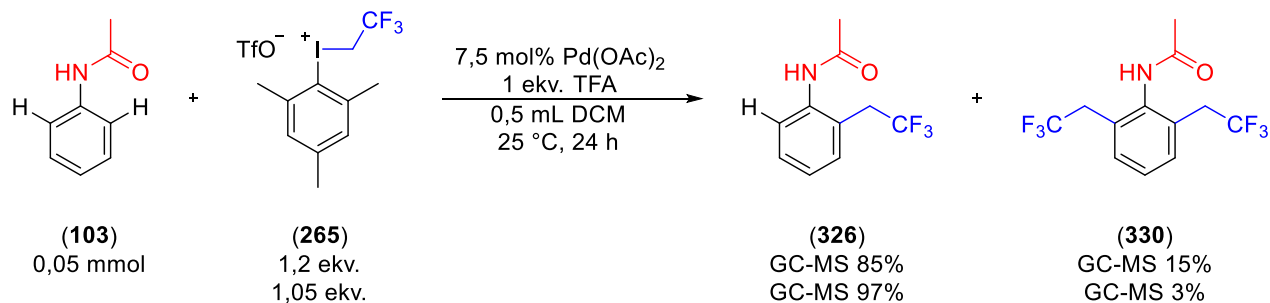
Jodóniumsó ( <b>265</b> ) mennyisége / ekv. (mmol)	GC-FID Konverzió %
1,2 (0,06 mmol)	100
1,05 (0,0525 mmol)	99
1,0 (0,05 mmol)	95

9. táblázat. A mezitil-(trifluoretil)jodónium-triflát só (**265**) mennyiségének hatása a trifluoretilezési reakcióra.

A korábbi reakció paramétereinek optimalizálása során láthattuk, hogy diklórmetán oldószerben 1,2 ekvivalens jodóniumsóval (**265**) végezve a trifluoretilezési reakciót teljes konverzió érhető el. 2-metilacetanilidet (**210**) 1,05 vagy 1 ekvivalens mezitil-(2,2,2-trifluoretil)jodónium-triflát



sóval (**265**) reagáltatva rendre a kiindulási anyag visszamaradását állapítottuk meg (9. táblázat). A (**265**) jodóniumsó mennyiségét 1,2-1,5 ekvivalens között változtatva a teljes konverzió elérésén túl nem állapítottunk meg bomlási reakciót.



90. ábra. Acetanilid (**103**) *ortho*-trifluoretilezési reakciója.

Az optimális reakciókörülményeket alkalmazva a trifluoretilezési reakciót elvégeztük a két *ortho*-hidrogénnel rendelkező acetaniliddel (**103**) is. A reakcióhoz 0,05 mmol acetanilidet (**103**) palládiumkatalizátor és trifluorecetsav jelenlétében összemértük 1,2 ekvivalens mezitil-(2,2,2-trifluoretil)jodónium-triflát sóval (**265**, 90. ábra). A keletkezett reakcióelegy GC-MS módszerrel történő vizsgálata során megállapítottuk, hogy a kiindulási vegyület teljes átalakulása mellett főtermékként a mono-trifluoretilezett (**326**), és melléktermékként a bisz-trifluoretilezett származék (**330**) is keletkezett 85:15 arányban. A reakciót elvégezve 1,05 ekvivalens trifluoretiljodóniumsó (**265**) felhasználásával szintén teljes mértékben átalakult az acetanilid (**103**), de a mono- (**326**) és a (**330**) bisz-termék aránya 97:3-ra változott.

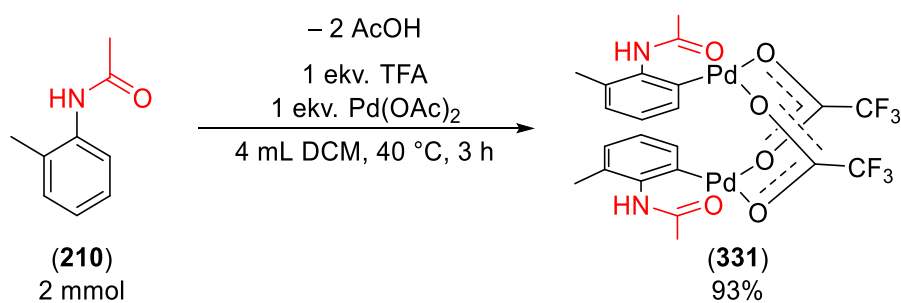
Az elvégzett kísérletek alapján elmondhatjuk, hogy 1,2 ekvivalens mezitil-(trifluoretil)-jodónium-triflát só (**265**) a 2-metilacetanilid (**210**) trifluoretilezési reakciója során szükséges és elégséges feltétele a teljes konverzió elérésének, azonban a kétszeres funkcionálizálást lehetővé tevő acetanilid (**103**) esetén a monotrifluoretilezési reakciót előnyben részesítve, csak 1,05 ekvivalens jodóniumsó (**265**) bemérése ajánlott.

#### 5.2.10. A trifluoretilezési reakció vizsgálata *in situ* IR spektroszkópia segítségével

Az optimalizálási reakció során megfigyeltük, hogy 2-metilacetanilidet (**210**) palládium(II)-acetát katalizátorral és trifluorecetsavval összemérve, és a mezitil-(2,2,2-trifluoretil)jodóniumsót (**265**) kihagyva, a kezdetben világosbarna színű homogén oldat halványsárga színűvé vált a fekete csapadékos oldat keletkezése nélkül. Korábbi kísérleteink alapján feltételeztük, hogy az aromás amidok és a palládium(II)-vegyület között C-H aktiválási reakció történik. Ennek igazolására sztöchiometrikus mennyiségű palládium(II)-acetátot és 2-metilacetanilidet (**210**) 1 ekvivalens trifluorecetsavval elegyítettünk diklórmetán oldószerben (91. ábra).

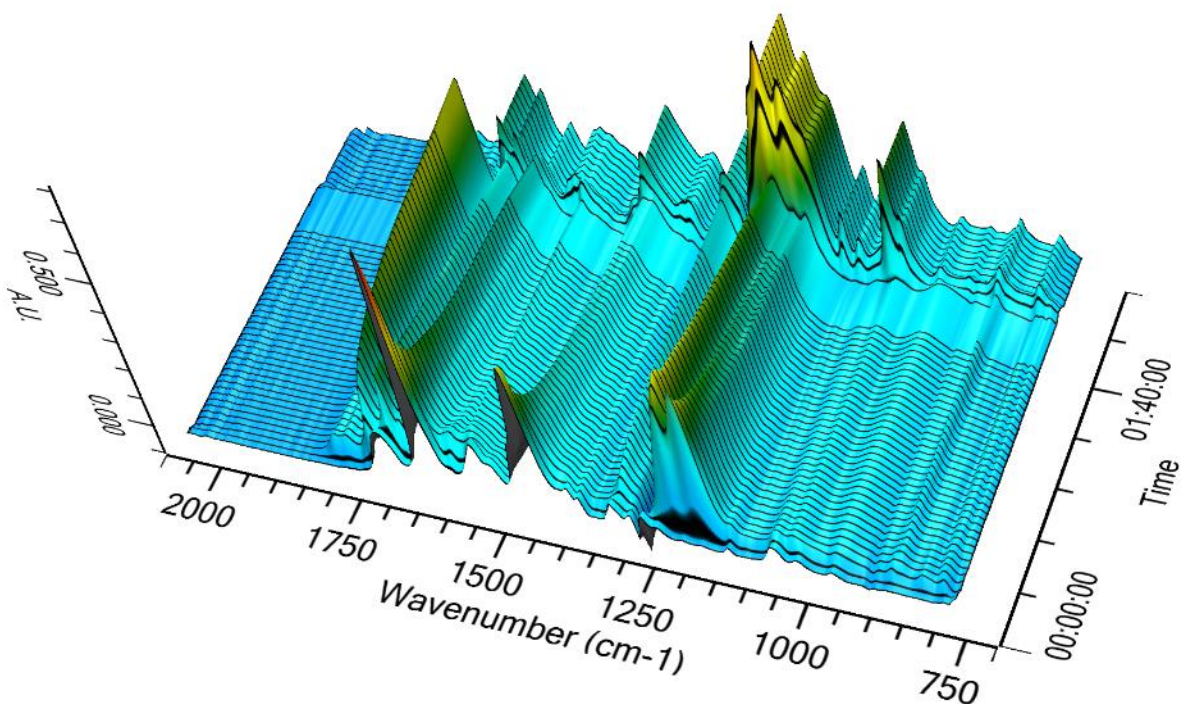
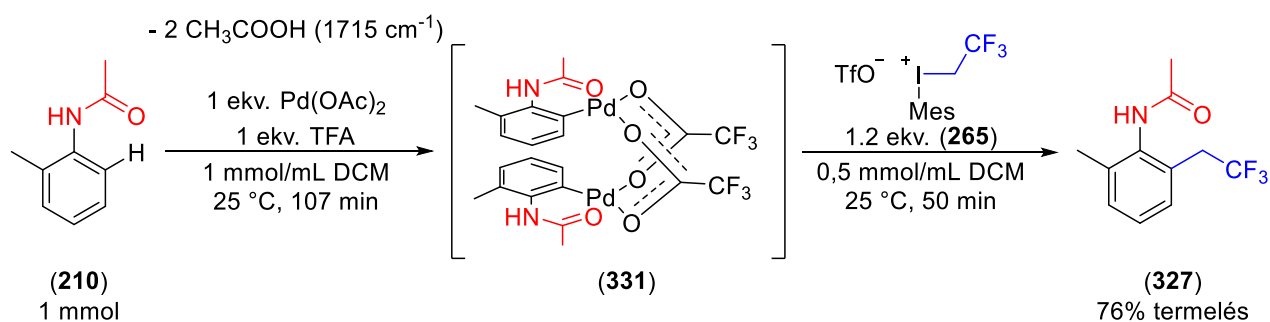
A reakcióelegy kezdetben sötétbarna homogén oldat volt, majd a melegítés hatására 20 perc alatt látványosan megváltozott a színe, világosbarna oldat keletkezett sárga csapadékkal. A reakcióelegyet bepárolva és a nyersterméket kikristályosítva 93% termeléssel a sárga színű (**331**) palládiumkomplexhez jutottunk. A vegyület mért NMR spektrumai az irodalmi adatokkal megegyeztek.

A komplexek előállíthatóságát korábbi kutatásaink során széleskörűen vizsgáltuk ADAMIK Rékával (BSc szakdolgozat, 2016). A hasonló eljárásban szintetizált palládiumkomplexek egykristály röntgendiffrakciós mérései alátámasztották a kétmagvú szerkezet keletkezését.

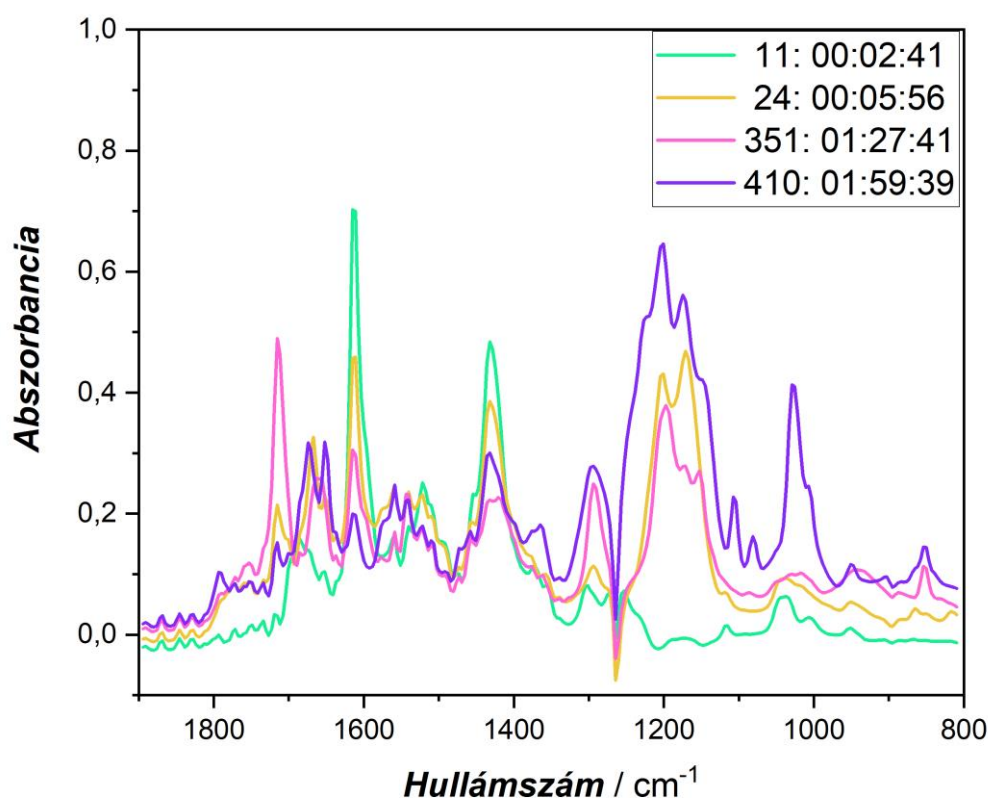


91. ábra. Kétmagvú palládiumkomplex képződése 2-metilacetanilidból.

A kutatómunkánk során lehetőségünk nyílt a 2-metilacetanilid **(210)** komplexképződési reakciójának *in situ* infravörös spektroszkópiával való követésére, és ezáltal a C-H aktiválási reakció mechanizmusának mélyebb megértésére. Az irodalmi előzményeket figyelembe véve, a kétmagvú palládiumkomplexek könnyen reakcióba vihetők elektrofilekkel (ld. 29. ábra), így vizsgálni kívántuk a **(331)** Pd-komplex és a mezitil-(trifluoretil)jodónium-triflát **(265)** reakcióját.

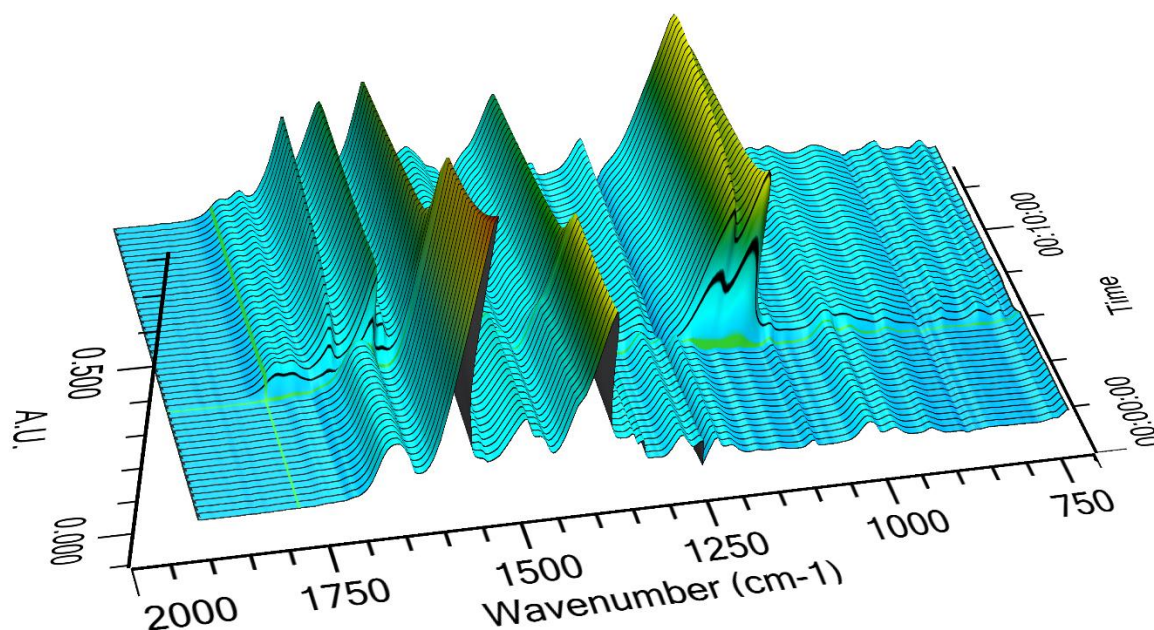
92. ábra. A 2-metilacetanilidból **(210)** sztöchiometrikus mennyiségű palládium(II)-acetát reakciójából *in situ* képződött palládiumkomplex reakciója mezitil-(2,2,2-trifluoretil)jodónium-triflát sóval **(265)** és a reakció IR követése.

Az IR mérések kivitelezéséhez méretnövelni kellett a trifluoretilezési reakciót. Első kísérletünkben a komplexképzési folyamatot vizsgáltuk, ezért 1 mmol 2-metilacetanilidet (**210**) és 1 ekvivalens palládium(II)-acetátot mértünk össze, majd diklórmétán oldószer hozzáadását követően az IR szondát a folyadék felszíne alá helyeztük. A spektrumokat folyamatosan, 15 másodpercenként rögzítettük ( $8\text{ cm}^{-1}$  felbontás mellett, a DCM spektrumát kivonva). Az oldatot rövid ideig kevertettük szobahőmérsékleten, majd 4 perc után hozzáadtuk az ekvivalens mennyiségű trifluorecetsavat, melynek hatására a barna oldatból lassan sárga csapadék vált ki. 1 óra 47 perc után a sárga csapadékos oldathoz szórtuk a (**265**) mezitil-(trifluoretil)jodónium-triflátot. A (**265**) jodóniumsó beadagolásának pillanatában a reakcióelegy jelentősen felmelegedett és azonnal fekete színűvé vált. A reakcióelegy szembetűnő színváltozásai mellett az a trifluorecetsav és a jodóniumsó (**265**) beadagolása előtti, és a beadagolást követően felvett infravörös spektrumokat összevetve szintén jellegzetes különbségeket láthattunk (93. ábra).

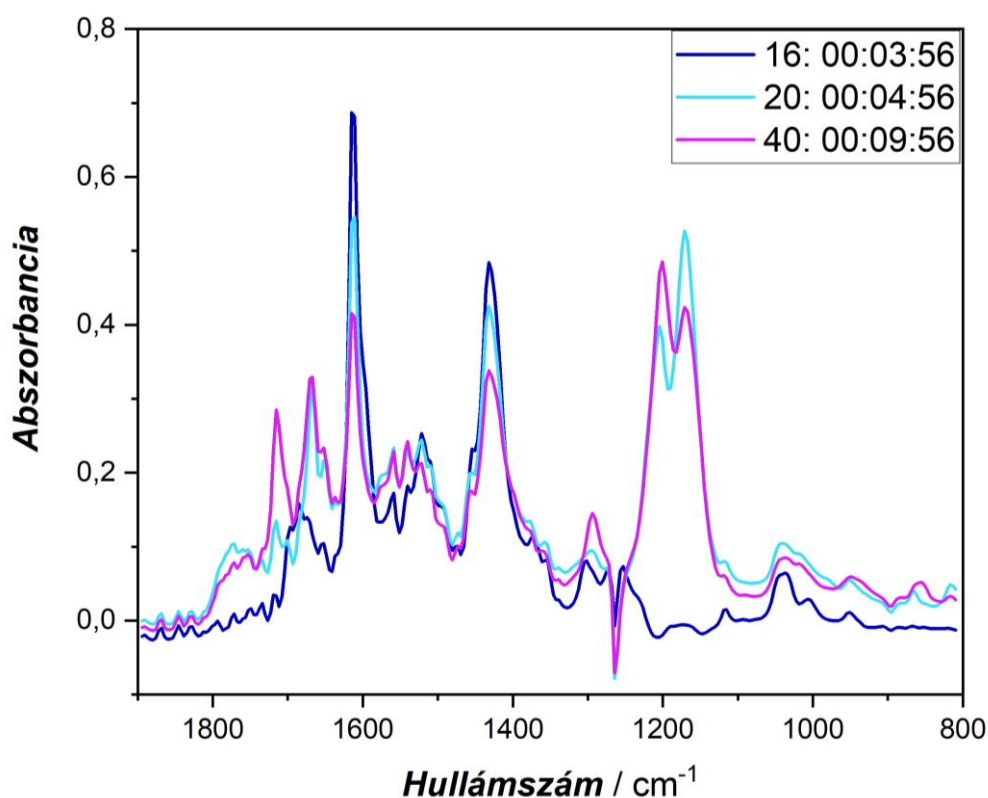


93. ábra. A Pd-komplex (**331**) és a jodóniumsó (**265**) reakciójának követése. IR spektrumok a beadagolások előtt és után: ■ a trifluorecetsav hozzáadása előtt, ■ a trifluorecetsav hozzáadása után, ■ A jodóniumsó (**265**) beadagolása előtt, ■ és után.

A trifluorecetsav beadagolási lépéséhez tartozó felszíneket és a válogatott IR spektrumokat részletesen is megvizsgáltuk (94. ábra és 95. ábra). A trifluorecetsav hozzáadásával a sav jeleinek ( $1227$  és  $1171\text{ cm}^{-1}$ ) megjelenésén kívül több változás is történt. Kezdetben a palládium(II)-acetát élesen elkülönülő jeleinek ( $1615$  és  $1432\text{ cm}^{-1}$ ) intenzitásai lecsökkentek, a 2-metilacetanilidhez (**210**) tartozó ( $1689$  és  $1518\text{ cm}^{-1}$ ) jelek eltűntek.  $1700\text{--}1800\text{ cm}^{-1}$  között egy új széles csúcs, valamint  $1715\text{ cm}^{-1}$ -nél egy élesebb és  $1500$  és  $1600$  közötti hullámszámoknál több kisebb jel jelent meg.



94. ábra. A 2-metilacetanilid (**210**) és a palládium(II)-acetát reakciójának IR követése. A trifluorecetsav beadagolásának pillanata 3D felszínen ábrázolva.

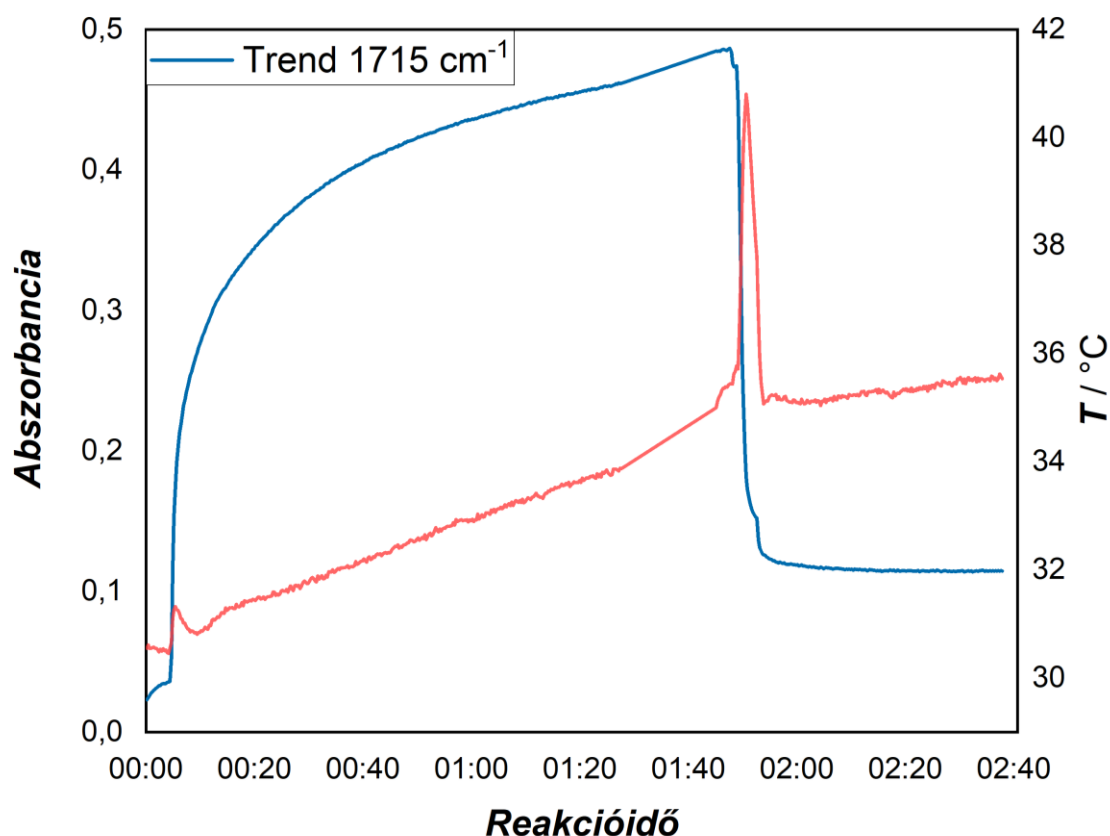


95. ábra. A 2-metilacetanilid (**210**) és a palládium(II)-acetát reakciójának IR követése. ■ A trifluorecetsav beadagolását megelőzően, ■ közvetlenül a trifluorecetsav beadagolását követően, ■ 5 perccel a trifluorecetsav beadagolása után.

Az egyes komponensekhez tartozó jelek jelentősen átfednek egymással, ezért igen nehéz feleadat volt a szétválasztásuk, de összehasonlítva a 2-metilacetanilid (**210**), a trifluorecetsav, a palládium(II)-acetát és a (**331**) palládiumkomplex tiszta és a különböző arányban egymással kevert oldatok infravörös spektrumaival (ld. 8.3.1 fejezet), a komplex keletkezésére utaló nyomokat találtunk. A trifluorecetsav beadagolását követően a spektrum legnagyobb része lényegesen nem alakult át, azonban szembetűnő változásként jelent meg egy éles jel  $1715\text{ cm}^{-1}$  hullámszámnál (ld. 92. ábra),

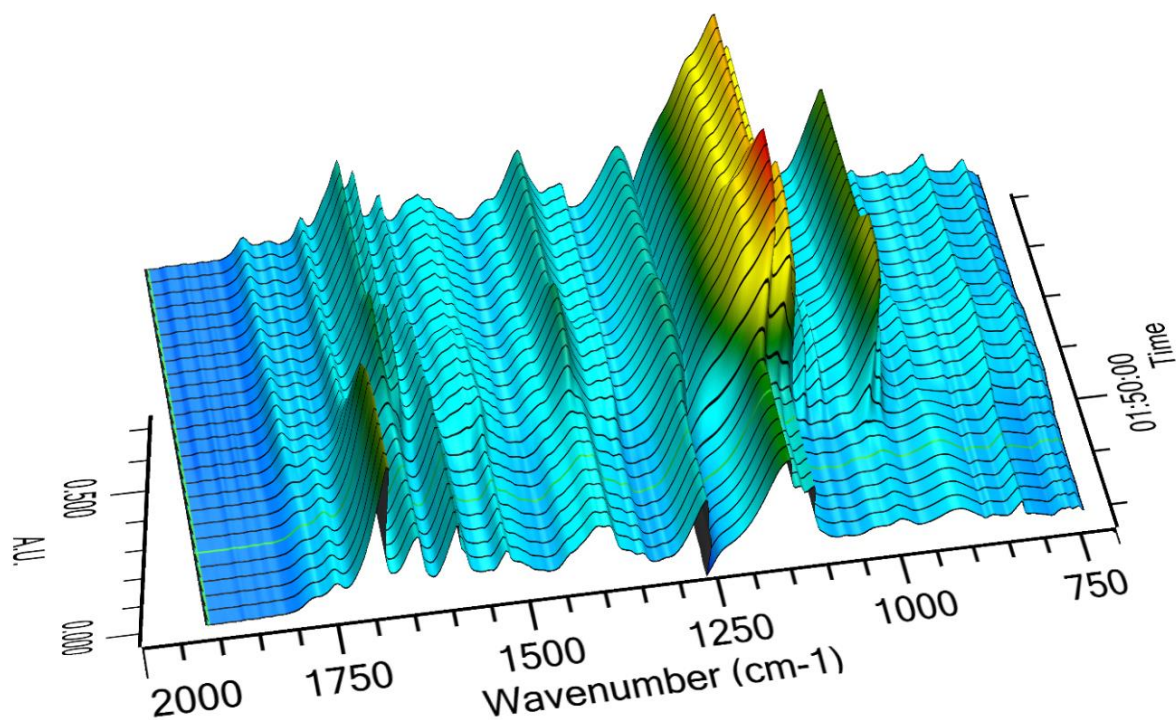


amely az idő múlásával egy telítési görbe szerint növekedett. Ez a hullámszám az ecetsav karbonilnyújtási frekvenciájának feleltethető meg, így tulajdonképpen a komplexképződési reakciót az ecetsav keletkezésének útján követhettük (96. ábra). A szondás infravörös spektroszkóp használatával egyúttal lehetőségünk nyílt a hőmérséklet mérésére is. A grafikonon jól látható, hogy a trifluorecetsav beadagolásakor (4 perc után) a palládium(II)-acetátból ecetsav szabadul fel, majd a jodóniumsó (**265**) beadagolásakor (1 óra 47 perc után) annak jele erőteljesen ellaposodnak. Érdekes módon, az empirikus megfigyelésekkel összhangban a jodóniumsó (**265**) beadagolásakor a reakcióelegy hirtelen erőteljesen felmelegedett, amelyre a hőmérsékletgörbe kiugró csúcsa is utal.

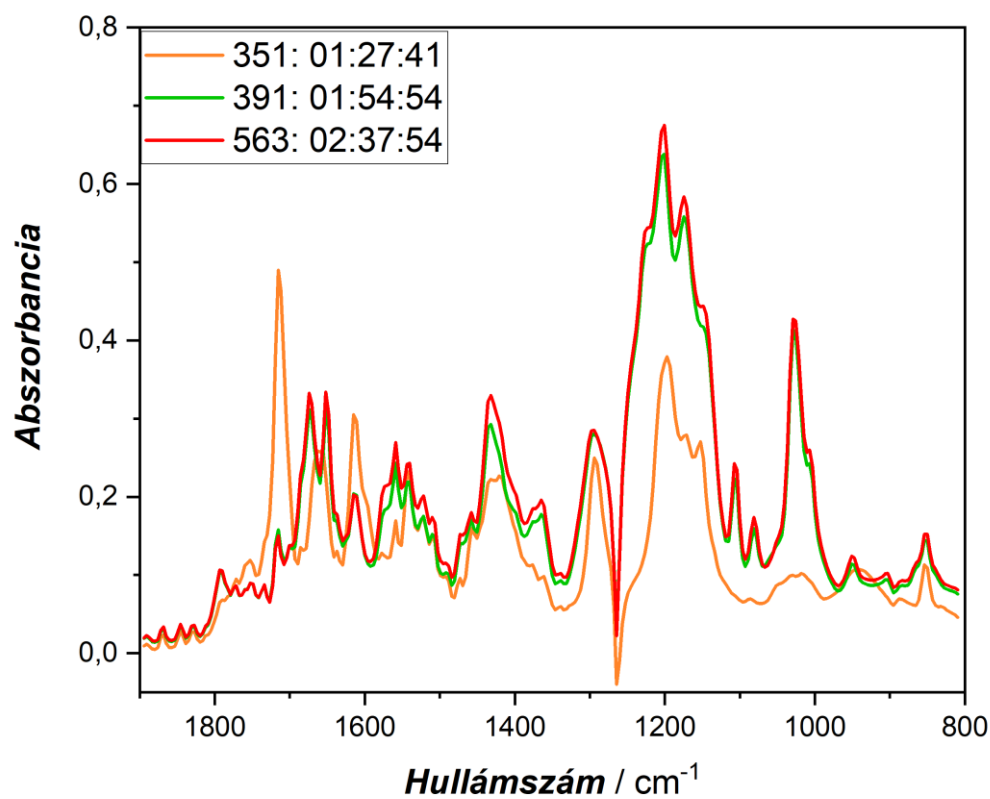


96. ábra. Az ecetsavhoz rendelhető CO nyújtási frekvencia  $1715\text{ cm}^{-1}$  trend alakulása, és a hőmérséklet változása az időben.

A jodóniumsó (**265**) beadagolását követően jelentős változás történt a reakcióelegyben és az infravörös spektrumban is. A tömény reakcióelegy miatt a komponensek jelei szintén erőteljesen átfednek, és ezért nehéz messzemenő következtetéseket levonni a spektrumok alapján, azonban láthatóan a  $1715$  és  $1615\text{ cm}^{-1}$  hullámszámnál ellaposodtak a jelek, míg  $1660\text{ cm}^{-1}$  környezetében felhasadás történt. Az  $1100\text{--}1300\text{ cm}^{-1}$  közötti tartomány a trifluoretiljodóniumsóhoz (**265**) rendelhető széles sávok miatt szintén nehezen értelmezhető. Fontos megfigyelésnek adódott, hogy a jodóniumsó (**265**) beadagolása után néhány perccel felvett spektrum, és a beadagolástól számított 50 perc után felvett spektrum között nem adódik különbség (98. ábra, zöld és piros spektrum), ami alapján feltételezhető, hogy a jodóniumsó (**265**) pillanatszerűen reagált a keletkezett palládiumkomplexszel. A reakcióelegyből 30 perc után mintát véve, és azt GC-MS technikával vizsgálva megállapítottuk, hogy a kiindulási vegyület teljesen átalakult a 2-metil-6-(trifluoretil)acetaniliddé (**327**). Az adatgyűjtést ezt követően leállítottuk, majd a reakcióelegyet feldolgoztuk. A nyersterméket oszlopkromatográfiás módszerrel tisztítottuk, és a trifluoretilezett (**327**) terméket 76% termeléssel izoláltuk.

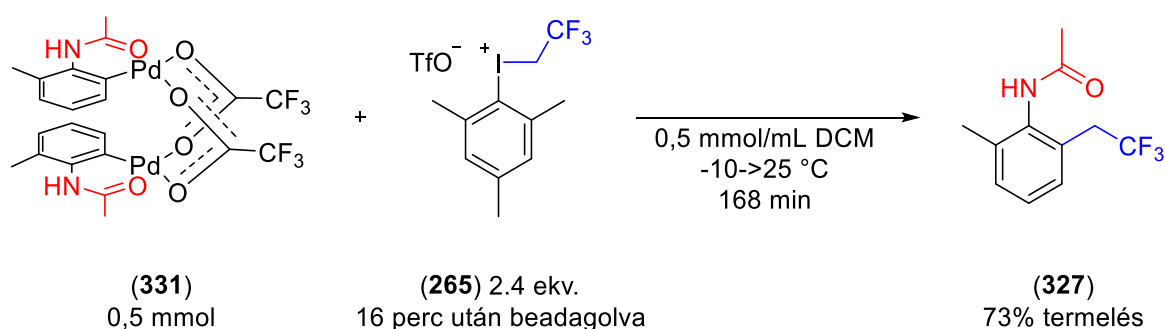


97. ábra. A Pd-komplex (331) és a jodóniumsó (265) reakciójának IR követése. A jodóniumsó (265) beadagolásának pillanata 3D felszínen ábrázolva.



98. ábra. A Pd-komplex (331) és a jodóniumsó (265) reakciójának IR követése. ■ A jodóniumsó (265) beadagolását megelőzően, ■ a (265) jodóniumsó beadagolását követően 8 perccel, ■ 50 perccel a (265) jodóniumsó beadagolása után.

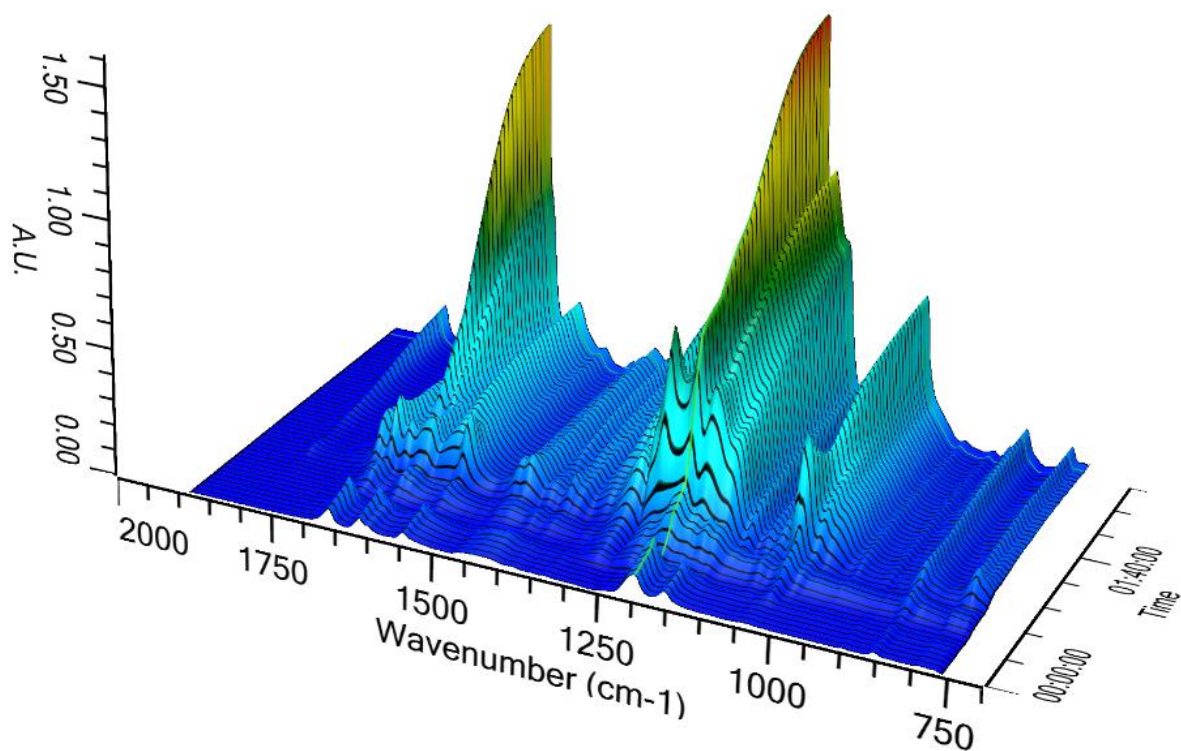
A pszeudokatalitikus körülmények vizsgálata során megállapítottuk, hogy a meztitil-(2,2,2-trifluoretil)jodónium-triflát (**265**) pillanatszerűen reakcióba lépett a 2-metilacetanilidből képzett palládiumkomplexszel (**331**). Célunk volt ezen lépés *in situ* követése IR spektroszkópai módszerrel, azonban ehhez változtatnunk kellett a kísérleti körülményeken. Az alkalmazott mérés technika számára előnyösnek tűnt a reakcióelegy hígítása, a követés szempontjából zavaró komponensek kizárása, illetve a jobb követhetőség miatt a teljes konverzióhoz szükséges reakcióidő növelése. Ennek érdekében 0,5 mmol Pd-komplexet (**331**) mértünk egy üvegcsébe, 1 mL diklórmétánt adtunk hozzá, majd a reakcióelegyet erőteljesen kevertettük (99. ábra). Az IR-ATR szondát bemerítettük, és az oldatot -10 °C-ra hűtöttük, miközben a reakcióelegy belső hőmérsékletét is mértük. 16 perc elteltével a komplexált 2-metilacetanilidhez képest 1,2 ekvivalens jodóniumsót (**265**) mértük a reakcióelegybe és hagytuk szobahőmérsékletre melegedni, miközben 15 másodpercenként felvettünk a reakcióelegyről egy infravörös spektrumot.



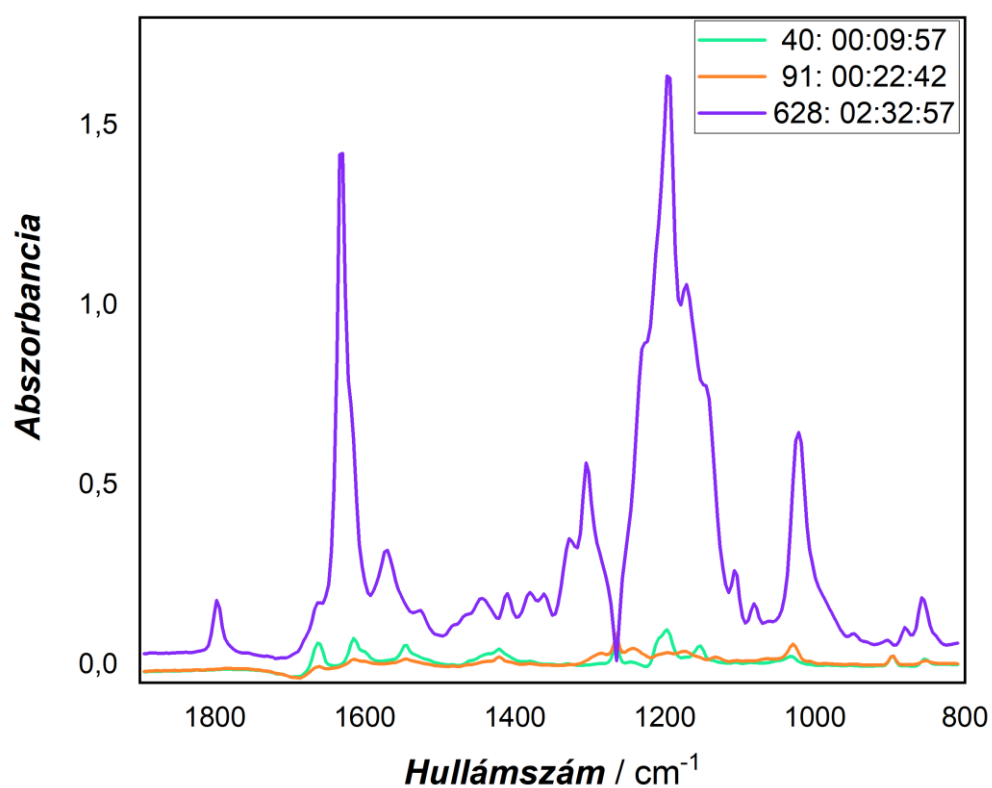
99. ábra. Az izolált Pd-komplex (**331**) és jodóniumsó (**265**) reakciójának követése -10 °C-ról szobahőmérsékletre melegedve.

A kezdetben sárga, enyhén csapadékos oldatból a jodóniumsó (**265**) -10 °C-on történő beadagolásának hatására egy nagyon nehezen keverhető világosbarna szuszpenzió keletkezett. A reakcióelegyet hagytuk lassan felmelegedni, miközben a szilárd anyag 1 °C-on kezdett feloldódni. Megfigyeltük, hogy 5 °C-on a reakcióelegy erősen megbarnult, majd 10 °C-on teljesen feketévé változott. A feldolgozást követően a nyersterméket oszlopkromatográfiás módszerrel tisztítottuk és 73% termeléssel izoláltuk a 2-metil-6-(2,2,2-trifluoretil)acetanilidet (**327**).

A reakció kezdeti szakaszában, az alacsony hőmérséklet miatt a Pd-komplex (**331**) oldhatósága jelentősen lecsökkent, így alacsony intenzitású jeleket kapunk, de így is jól elkülöníthetők voltak a jellemző sávok (1660, 1615 és 1550 cm<sup>-1</sup>, lsd. 100. ábra és 101. ábra). A reakcióelegy melegedése során a Pd-komplex (**331**) jelei ellaposodtak, majd a szélesebb burkolófelületet adó jodóniumsó (**265**) jelei jelentek meg 1400 cm<sup>-1</sup> alatt. A reakció előrehaladtával látványos módon a termékre (**327**) jellemző karakterisztikus csúcs fejlődött ki 1630 cm<sup>-1</sup> hullámszámnál. Ezen hullámszámot rögzítve, az időbeli metszetet nézve, szintén telítési görbét kaptunk (102. ábra).

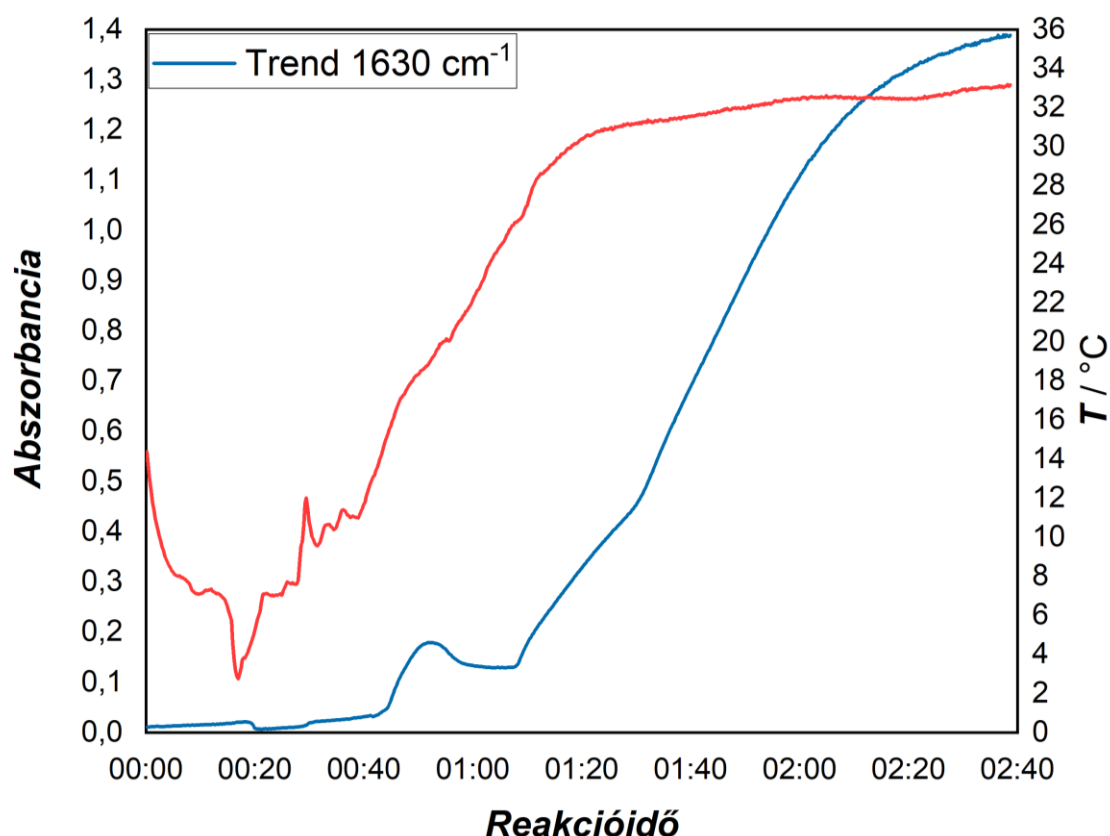


100. ábra. Az izolált Pd-komplex (331) és jodóniumsó (265) reakciójának IR követése.



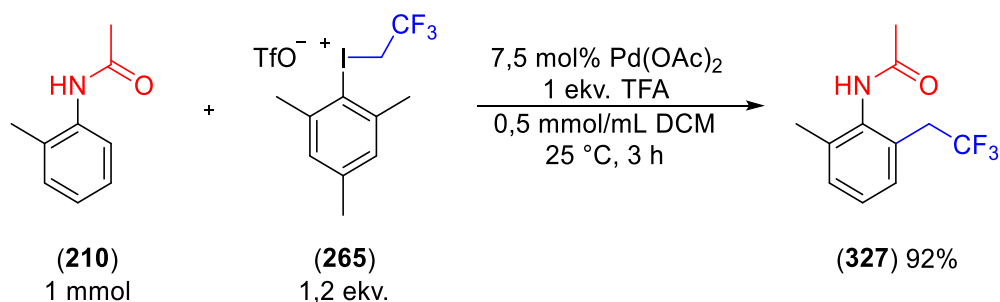
101. ábra. Az izolált Pd-komplex (331) és jodóniumsó (265) reakciójának IR technikával történő követése. ■ A (265) jodóniumsó beadagolása előtt, ■ a (265) jodóniumsó beadagolása után 6 perccel ■ a reakció végén.





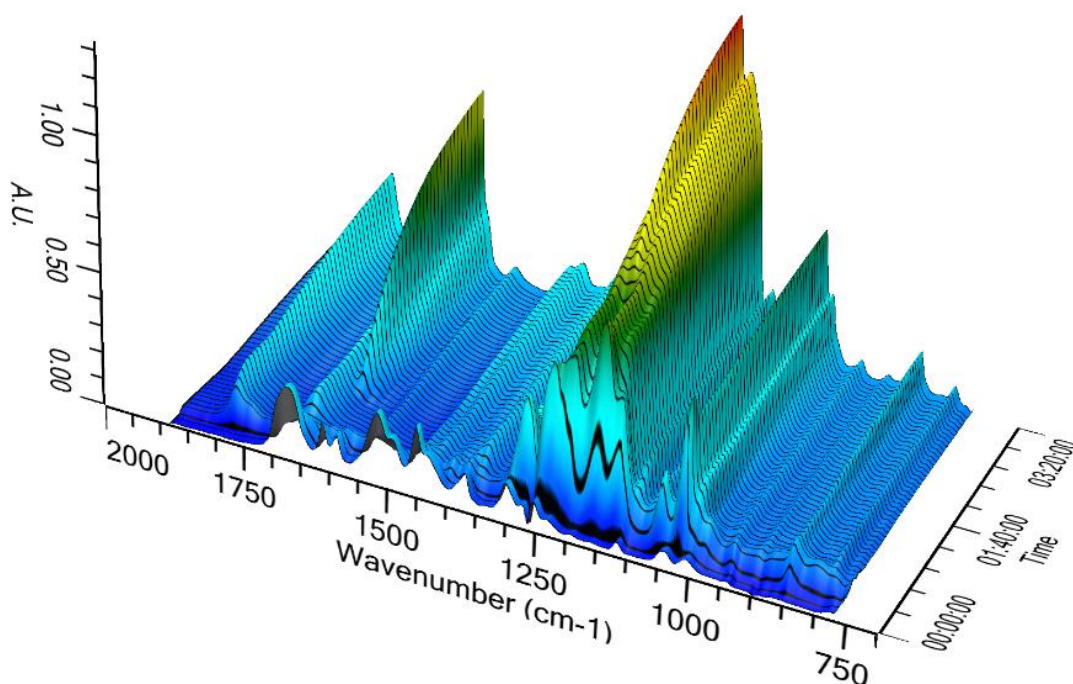
102. ábra. A trifluoretilezett 2-metilacetanilid (**210**) karakterisztikus csúcsának kifejlődése a reakció előrehaladtával.

A mezitil-(2,2,2-trifluoretil)jodónium-triflát (**265**) és sztöchiometrikus mennyiségű palládium(II)-komplex (**331**) reakcióját követően vizsgáltuk *in situ* IR spektroszkópai módszerrel a trifluoretilezés időbeli lefutását katalitikus körülmények között is (103. ábra). Ehhez a reakciót 1 mmol méretben végeztük el az optimalizált reakciókörülményeket felhasználva. A trifluoretilezés követéséhez 7,5 mol% palládium(II)-acetátot és 2-metilacetanilidet (**210**) mértünk össze, majd a oldószerként diklórmetánt adtunk hozzá és az oldatba merítettük a IR szondát. A reakcióelegyet kevertettük, és megkezdjük az adatgyűjtést. 5 perc után 1 mL diklórmetánnal a reakcióelegyhez adtunk 1,2 ekvivalens mezitil-(2,2,2-trifluoretil)jodónium-triflátot (**265**), majd további 5 perc kevertetést követően bemértük a trifluorecetsavat is. A reakcióelegyet 3 órán át szobahőmérsékleten kevertettük és 15 másodpercenként ( $8\text{ cm}^{-1}$  felbontás mellett) rögzítettük a reakcióelegyről felvett IR spektrumokat (104. ábra és 105. ábra).

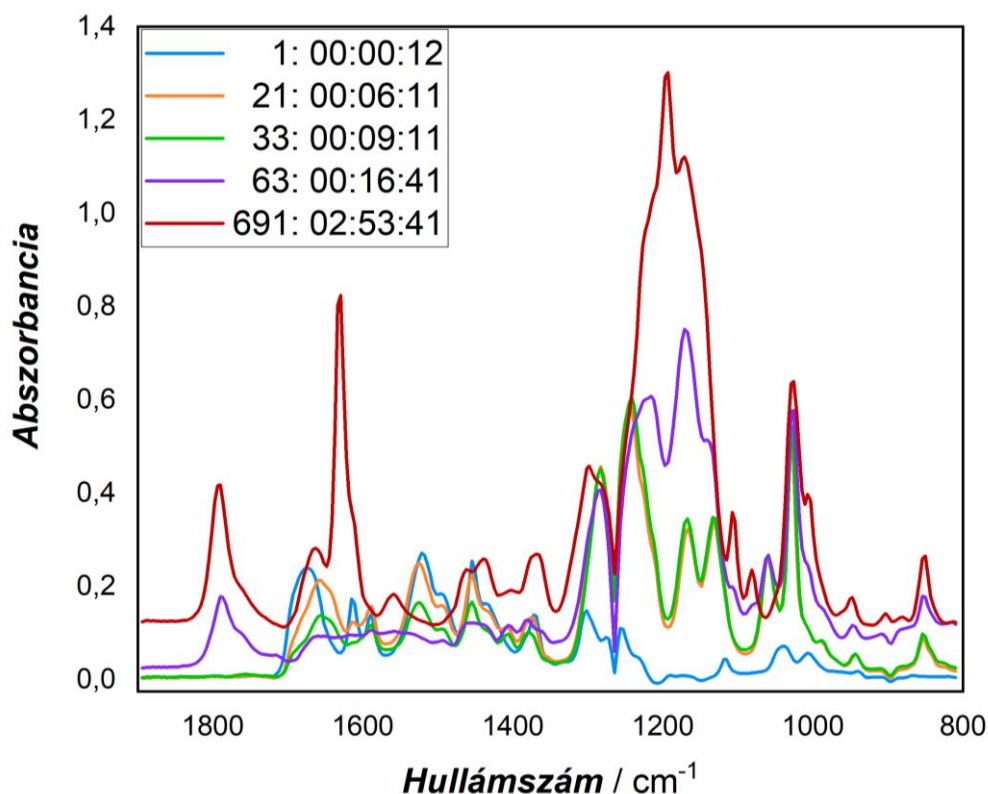


103. ábra. Az 1 mmol méretben végrehajtott katalitikus trifluoretilezési reakció *in situ* IR követésének körülményei.

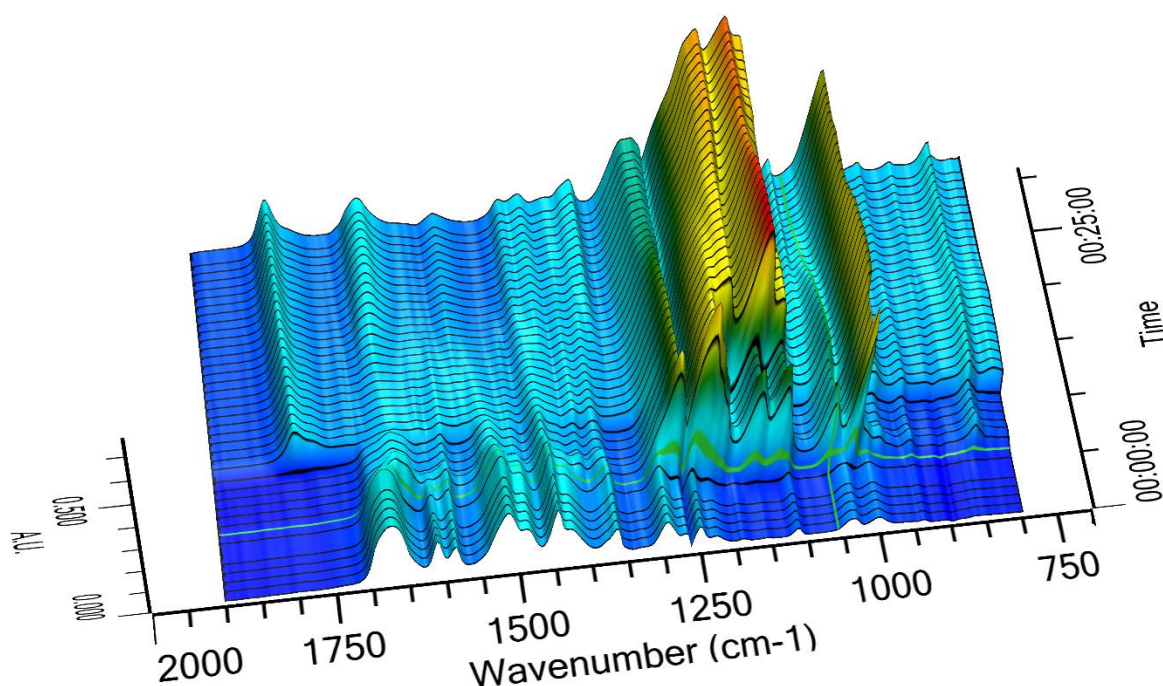
Az tapasztaltuk, hogy a kezdetben a világosbarna, enyhén csapadékos oldathoz mérve a jodóniumsót (**265**) nem történik jelentős színváltozás. A trifluorecetsav hozzáadásának pillanatában azonnal homogén oldatot kaptunk. Az oldat felmelegedését a reakcióelegy megbarnulása, majd megfeketedése kísérte. A reakcióelegyet 3 óra után feldolgozva, és a nyersterméket oszlopkromatográfiás módszerrel tisztítva 92% termeléssel jutottunk a kívánt *N*-(2-metil-6-(2,2,2-trifluoretil)fenil)acetamidhoz (**327**).



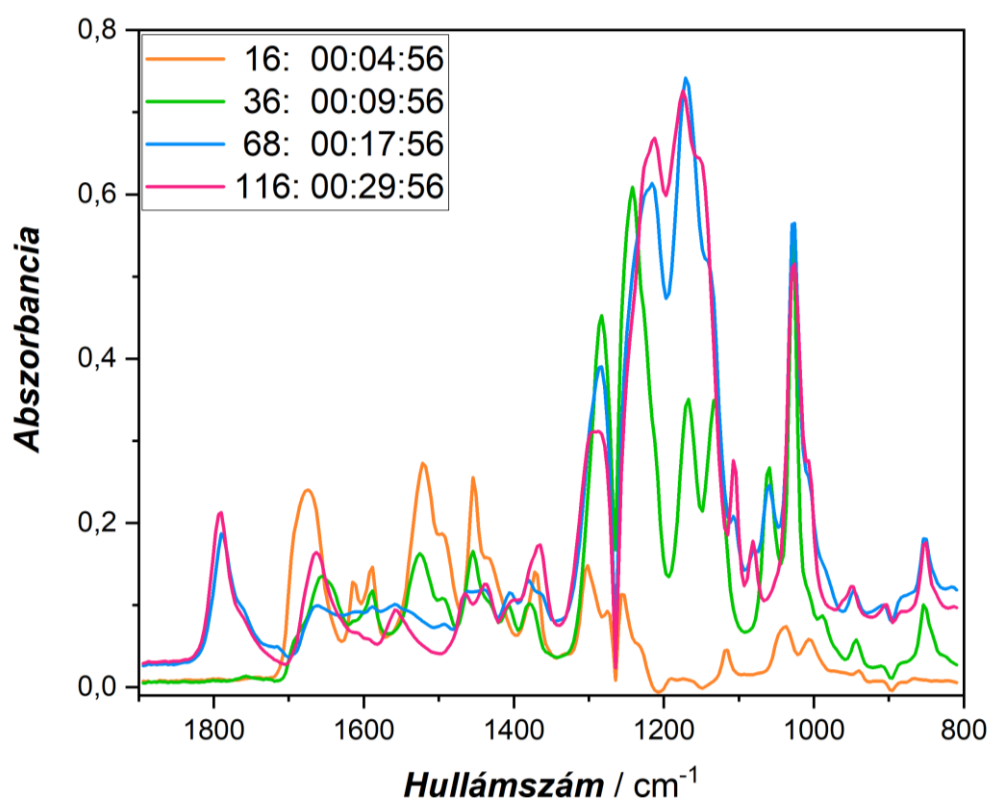
104. ábra. Az 1 mmol méretben végrehajtott katalitikus trifluoretilezési reakció *in situ* IR követésének 3D felülete.



105. ábra. A katalitikus trifluoretilezési reakció *in situ* IR követése. ■ A jodóniumsó hozzáadása előtt, ■ A jodóniumsó hozzáadása után 1 perccel, ■ 1 mL diklórmetán hozzáadása után 2 perccel, ■ a trifluorecetsav hozzáadása után 7 perccel, ■ a reakció végén.



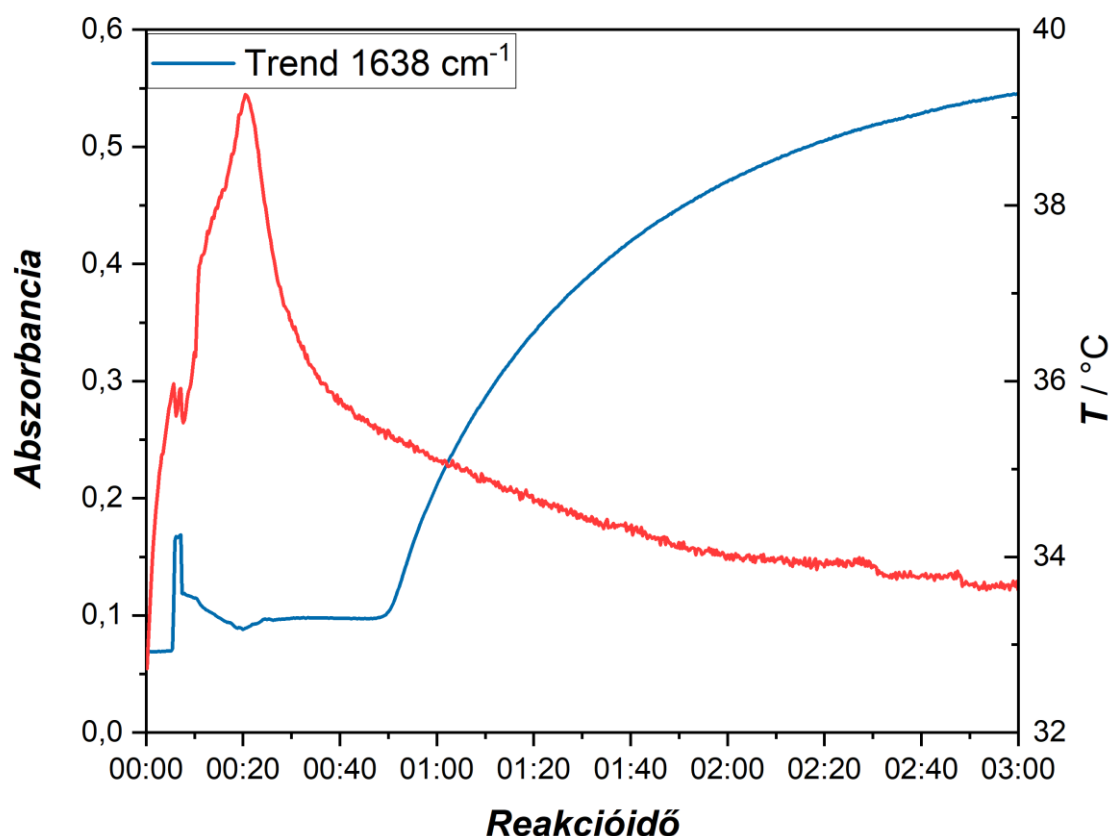
106. ábra. A katalitikus trifluoretilezési reakció *in situ* IR követése, a jodóniumsó (**265**) és a trifluoecetsav hozzáadása.



107. ábra. A katalitikus trifluoretilezési reakció *in situ* IR követése, a jodóniumsó (**265**) és a trifluoecetsav hozzáadása előtt és után.  
 ■ A jodóniumsó (**265**) hozzáadása előtt, ■ és hozzáadása után 4 perccel, ■ a trifluoecetsav hozzáadása után 8 perccel, ■ a trifluoecetsav hozzáadása után 20 perccel.

A reakció lejátszódását infravörös spektroszkópiai méréssel követtük, és megfigyeltük (106. ábra és 107. ábra), hogy kezdetben egyedüli komponensekként a palládium(II)-acetát és a 2-metilacetanilid (**210**) jelei különíthetők el (1675, 1615, 1520, 1450-1430  $\text{cm}^{-1}$ ), majd a jodóniumsó (**265**) hozzáadását követően ezen jelek intenzitása azonnal csökkenni kezd, és az 1675  $\text{cm}^{-1}$

hullámszámú sáv eltűnik, majd megjelenik egy új sáv  $1650\text{ cm}^{-1}$  hullámszámnál. A 2,2,2-trifluoretiljodóniumsó (**265**) hozzáadásával megjelennek C-F rezgési sávok, de további látható változás nem történik a spektrumokban. A trifluorecetsav hozzáadását követően az infravörös spektrum ismét jelentősen megváltozik. A trifluorecetsav CO nyújtási sávja ( $1790\text{ cm}^{-1}$ ) mellett az  $1300\text{--}1600\text{ cm}^{-1}$  közötti felület kisimul, és az  $1660\text{ cm}^{-1}$  sáv ismét kiemelkedik, majd lassan kifejlődik a termékre jellemző  $1638\text{ cm}^{-1}$  hullámszámú csúcs.



108. ábra. A katalitikus trifluoretilezési reakcióban keletkező termék karakterisztikus csúcsának időbeli kifejlődése, és a reakcióelegy hőmérsékletének változása.

Az 1 mmol kiindulási anyag felhasználásával végrehajtott katalitikus trifluoretilezés vizsgálatánál megfigyeltük, hogy a kezdetben csapadékos oldathoz trifluorecetsavat adva azonnal homogén oldat keletkezik, a reakció erősen felmelegedik és gyorsan megfeketedik. A trifluoretilezési reakciót *in situ* IR spektroszkópiai módszerrel követve láthattuk a termékre jellemző  $1638\text{ cm}^{-1}$  hullámszámú sáv telítési görbe szerinti időbeli kifejlődését, és ezzel párhuzamosan a reakció belső hőmérsékletének mérésével annak kezdeti exoterm jellegét is (108. ábra).

Az *in situ* infravörös spektroszkópiával követett sztöchiometrikus mennyiségű palládium-komplexekkel és a katalitikus körülmények között elvégzett kísérletek alapján megállapítottuk, hogy a trifluorecetsav hozzáadásának pillanatában indul a trifluoretilezési reakció. A trifluorecetsav jelenléte az aromás vegyület irányított *orto*-palládálási reakcióját nagy mértékben gyorsítja. Továbbá megállapítottuk, hogy a keletkező kétmagvú palládium(II)-komplexek alacsony hőmérsékleten is azonnal reakcióba lépnek a (**265**) trifluoretiljodóniumsóval.

### 5.2.11. A trifluoretilezési reakció kiterjesztése és a szerkezeti hatások vizsgálata

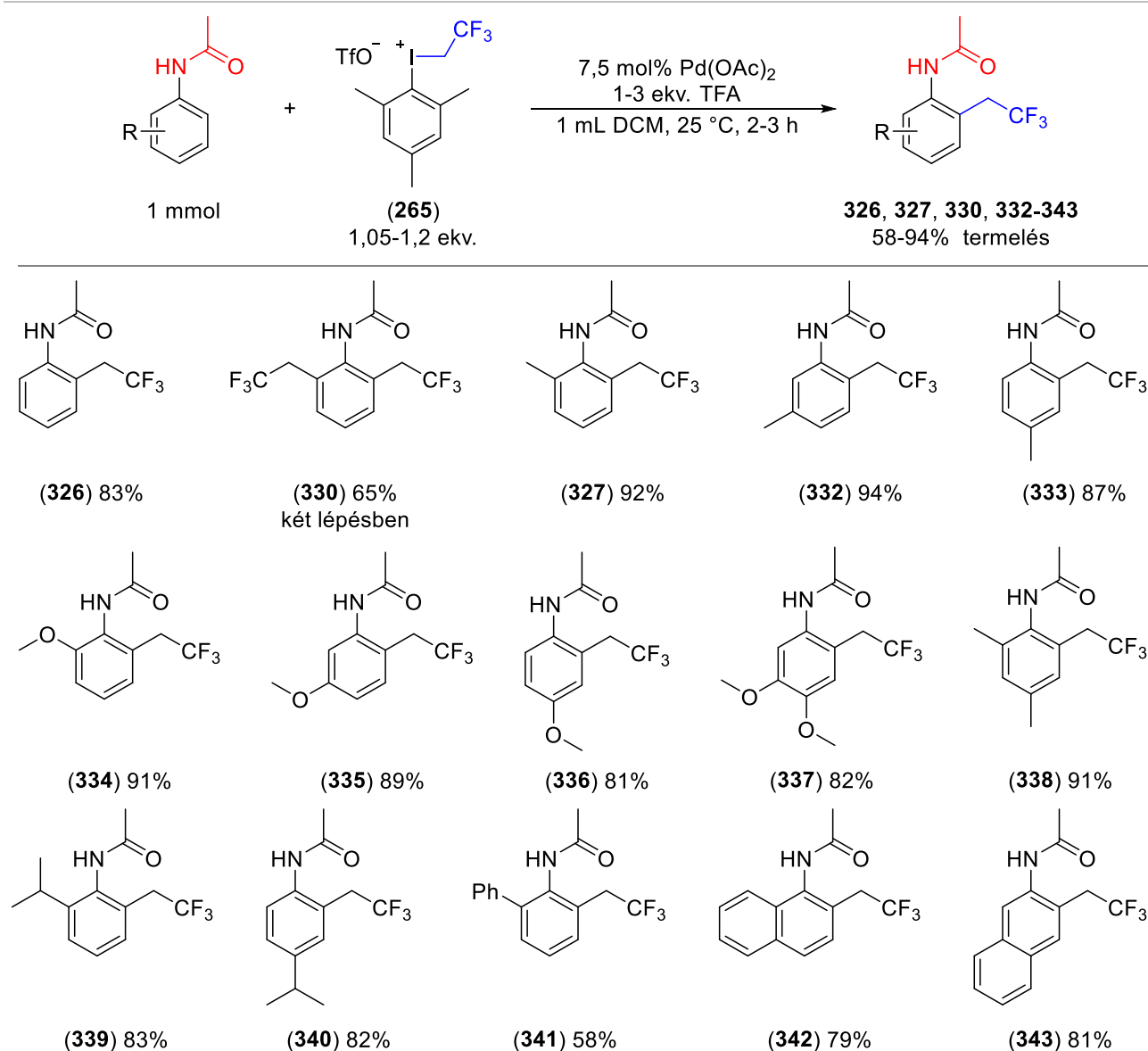
Kutatómunkánk során kiterjedten vizsgáltuk a trifluoretilezési reakció oldószerfüggését, a hőmérséklet hatását, a katalizátorok anyagi minőségének hatását, a palládium(II)-acetát katalizátor mennyiségének hatását, a savak közül a trifluorecetsav mennyiségének hatását és a **(265)** trifluoretilyodóniumsó anionjának, és aromás részletének hatását a 2-metilacetanilid **(210)** és acetanilid **(103)** modellvegyületek átalakításában. Az optimális körülmények ismeretében vizsgáltuk a reakció időbeli lefutását, elvégeztük a reakció méretnövelését 0,05 mmol méretről 1 mmol méretre, és megállapítottuk a kritikus paramétereket. Ezen információk birtokában vizsgáltuk a 2,2,2-trifluoretilycsoport beépíthetőségét elektronban gazdag és elektronban szegényebb acetanilid-származékokon.

#### 5.2.11.1. Elektron dúsz acetanilidek palládiumkatalizált trifluoretilezési reakciója

Vizsgálatainkat az elektronszállító funkciós csoporttal szubsztituált acetanilid-származékok palládiumkatalizált trifluoretilezési reakciójának vizsgálatával kezdtük meg. Az optimalizálás során megállapított reakciókörülményeket alkalmaztuk, így 1 mmol méretben az acetanilid-származékot mezityl-(2,2,2-trifluoretily)jodónium-triflát sóval **(265)** és 7,5 mol% palládium(II)-acetát katalizátorral mértük össze, majd a reakció elindítása végett a diklórmétanos oldathoz trifluorecetsavat mértünk be. A reakcióelegyeket 2-3 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertettük, majd a konverzió GC-MS technikával történő megállapítása után a reakcióelegyet feldolgoztuk. A reakcióelegyeket etil-acetáttal hígítottuk, telített nátrium-hidrogén-karbonát oldattal kétszer majd telített nátrium-klorid vizes oldatával egyszer mostuk, a szerves fázist elválasztottuk és kihevített magnézium-szulfáton szárítottuk. A termékeket szilikagél állófázis és különböző arányú hexán – etil-acetát elegyekkel oszlopkromatográfiás módszerrel tisztítottuk meg (109. ábra). A termékek szerkezetét  $^1\text{H}$   $^{19}\text{F}$  és  $^{13}\text{C}$  NMR mérésekkel határoztuk meg. A vegyületek pontos tömegét HRMS technika alkalmazásával határoztuk meg. Minden esetben megmértük a trifluoretilezett acetanilidek olvadáspontját és felvettük az infravörös spektrumokat. Az acetanilidek szintézisét KOVÁCS Szabolcossal (PhD) közösen végeztük.

Az acetanilid **(103)** esetében (mint azt már korábban megállapítottuk, lsd. 90. ábra) mind a két *orto* pozíció C-H kötése részt vehet a palládiumkatalizált C-H aktiválási reakcióban. Célunk a monofunkcionalizálás volt, így 1,05 ekvivalens mezityl-(2,2,2-trifluoretily)jodónium-triflát sóval **(265)** dolgoztunk. A feldolgozást és a tisztítást követően a *N*-(2-(2,2,2-trifluoretily)fenil)acetamidot **(326)** 83% termeléssel kaptuk meg. Az acetaniliddal **(103)** a trifluoretilezési reakciót megismételve két egymást követő lépésben előállítottuk a 2,6-bisz-(trifluoretily)acetanilidet **(330)** is, az acetanilidre **(103)** számított 65%-os termeléssel. Vizsgáltuk *orto*- *meta*- és *para*-metilacetanilid trifluoretilezési reakcióját. Megállapítottuk, hogy a metilcsoport jelenlétében a reakciók igen gyorsan, 1,5 óra alatt végbementek, és 92%, 94% és 87% termeléssel adták a várt termékeket **(327, 332, 333)**. A *meta*-származék esetében **(332)** 1,2 ekvivalens jodóniumsót **(265)** használva sem tapasztaltuk a bisz-trifluoretilezett termék keletkezését, azonban ez nem mondható el a **(333)** *para*-metil analógról, amely 1,05 ekvivalens jodóniumsó **(265)** felhasználása esetén is 5-7%-kal alacsonyabb termelés volt elérhető a bisz-trifluoretilezett melléktermék keletkezése miatt.





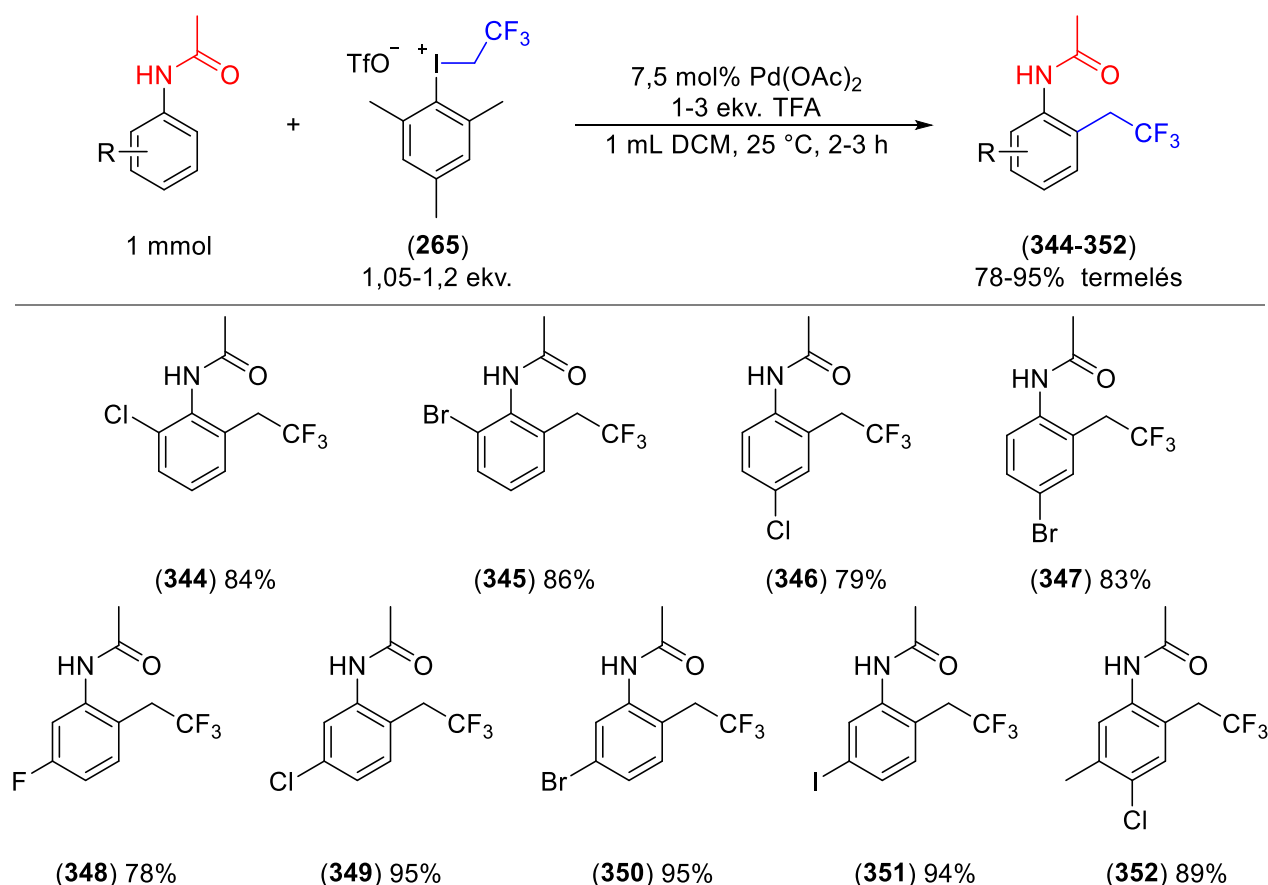
109. ábra. Az elektronban gazdagabb aromás acetamidok palládiumkatalizált *orto*-trifluoretilezési reakciója.

A (327, 332, 333) metilszármazékokhoz hasonlóan, megvalósítottuk az *orto- meta- para-*metoxiacetanilid (334-335) palládiumkatalizált regioszelektív trifluoretilezését. 2-metoxiacetanilidet reagáltatva 91% termelés mellett jutottunk a kívánt (334) vegyülethez. A 3-metoxi-acetanilidet 1,2 ekvivalens jodóniumsó (265) felhasználásával trifluoretilezve nem tapasztaltuk melléktermékek keletkezését, a (335) terméket 89% termeléssel izoláltuk. A 4-metoxi-származék (336) esetén, nem meglepő módon az 1- és 2-metoxiacetanilid trifluoretilezéséhez képest alacsonyabb, 81% termelést értünk el. Vizsgáltuk a rendkívül elektrondús 3,4-dimetoxiacetanilid trifluoretilezési reakcióját is. A trifluorecetsav hozzáadását követően egy homogén oldatot kaptunk, amely gyorsan felforr, majd a megszokott barnulás és elfeketedés mellett egy nehezen keverhető szuszpenzió keletkezett, így ismételten diklórmetánt adtunk az oldathoz. A reakcióelegyből 2,5 óra után vett minta GC-MS analízise alapján megállapítottuk, hogy a kiindulási anyag teljes elfogyása mellett a trifluoretilezési reakció megtörtént, de azonosítatlan melléktermékek is keletkeztek. A nehézkes tisztítást követően 82% termeléssel jutottunk az *N*-(4,5-dimetoxi-2-(2,2,2-trifluoretil)fenil)acetamidhoz (337). 2,4-dimetilacetanilid trifluoretilezési reakciója során melléktermék képződését nem tapasztaltuk. 2 óra reakcióidőt követően 91% termeléssel jutottunk a fehér színű szálas kristályszerkezetű

*N*-(4,5-dimetil-2-(2,2,2-trifluoretil)fenil)acetamidhoz (**338**). Az irodalmi irányított C-H aktiválási reakciókban sok esetben alacsonyabb termeléshez vezetett az *orto* szubsztituens jelenléte.<sup>733,734</sup> Ezért vizsgáltuk a nagyobb szterikus igénytel rendelkező izopropil- és 2-fenilacetanilidek C-H aktiváláson keresztül megvalósított *orto*-trifluoretilezését. Azt tapasztaltuk, hogy a 2-metil-acetanilidhez (**210**) képest a zsúfoltabb 2-izopropilacetanilid trifluoretilezése (**339**) 83%, amíg a 2-fenilacetanilid 58% (**341**) termelést eredményezett. A kondenzált gyűrűs *N*-acetilezett  $\alpha$ -amino-naftalin trifluoretilezése egy terméket adott 79% termeléssel (**342**). EGYED Orsolya NMR mérések alapján megállapította, hogy a trifluoretilezés regioszelektíven a 2-es pozícióban történt meg, és nem a 8-as *peri* pozícióban, ami az irodalmi példákkal összhangban áll (ld. 45. ábra). Az *N*-acetyl- $\beta$ -aminonafthalin palládiumkatalizált C-H aktiválása 1,05 ekvivalens jodóniumsó (**265**) alkalmazása mellett szintén szelektíven a 3-as pozícióban valósult meg, bisz-trifluoretilezés nélkül. A *N*-(3-(2,2,2-trifluoretil)naftalin-2-il)acetamid (**343**) fehér színű kristályos vegyületet 81% termeléssel kaptuk meg.

### 5.2.11.2. Halogénnel szubsztituált acetanilidek palládiumkatalizált trifluoretilezése

Az aromás halogenidek nagy jelentőséggel rendelkeznek a szerves kémiában a szintetikus továbbalakíthatóságuk miatt, így fontosnak tartottuk a 2,2,2-trifluoretil-csoport kiépítését fluor-, klór-, bróm-, és jódacetanilideken is. Az optimalizációs kísérletek során megfigyeltük, hogy a trifluorecetsav mennyiségének növelése több esetben is felgyorsítja a C-H aktiválási reakciót, és javít a reakcióelegy homogenitásán. 2-Klóracetanilidet 1,2 ekvivalens mezitil-(trifluoretil)jodónium-triflát sóval (**265**) reagáltattuk 1 ekvivalens trifluorecetsav jelenlétében, szobahőmérsékleten 3 órán keresztül, majd az elegyből vett minta GC-MS vizsgálata alapján megállapítottuk, hogy az még tartalmazott kiindulási anyagot. A teljes konverzió eléréséhez 3 ekvivalens trifluorecetsav bemérésére volt szükség, amely 84% termeléssel eredményezte a 2-klór-6-(trifluoretil)acetanilidet (**344**). A 2-brómszármazék előállítása esetén hasonlóan jártunk el, és 86% termeléssel jutottunk a kívánt (**345**) termékhez. A *para*-klór- és *para*-brómacetanilid trifluoretilezése során az esetleges bisz-trifluoretilezett termék képződését elkerülendő, csökkentett, 1,05 ekvivalens mennyiségű (**265**) trifluoretiljodóniumsót használtunk. Az oldatokat két órán át szobahőmérsékleten kevertettük, majd a reakcióelegyeket megbontottuk. Az elegyből vett minták GC-MS vizsgálata alapján megállapítottuk, hogy a kiindulási vegyület elfogyott, ezért az elegyet feldolgoztuk és a nyersteget oszlopkromatográfiás módszerrel tisztítottuk. A 4-klór-2-trifluoretilacetanilidet (**346**) 79%, míg a 4-bróm-2-trifluoretilacetanilidet (**347**) 83% termeléssel állítottuk elő. 1 ekvivalens TFA és 1,2 ekvivalens jodóniumsó (**265**) alkalmazása mellett vizsgáltuk az aromás gyűrű *meta* pozíciójában elhelyezett halogén hatását, ezért megvalósítottuk mind a fluor-, klór-, bróm- és jódacetanilid palládiumkatalizált trifluoretilezését. A fluor (**348**) jelenlétében a többi halogénhez képest alacsonyabb 78% termelés adódott, azonban a későbbi keresztkapcsolási reakciók lehetőségét magukban hordozó klór- (**349**), bróm- (**350**) és (**351**) jódanalógok 94-95% termeléssel voltak előállíthatók. Az *orto* és *para* helyzetben halogénnel szubsztituált acetanilidek alacsonyabb termelése magyarázható az elektrofil palládálás során fellépő halogén *meta*-dezaktiváló hatásával, és a lehetséges kétszeres *orto*-trifluoretilezéssel. Egy további példaként megvalósítottuk a tetrasubsztituált aromás *N*-(4-klór-5-metil-2-(2,2,2-trifluoretil)fenil)acetamid (**352**) szintézisét is 89% termeléssel.

110. ábra. A halogénnel szubsztituált aromás acetamidok palládiumkatalizált *ortho*-trifluoretilezési reakciója.

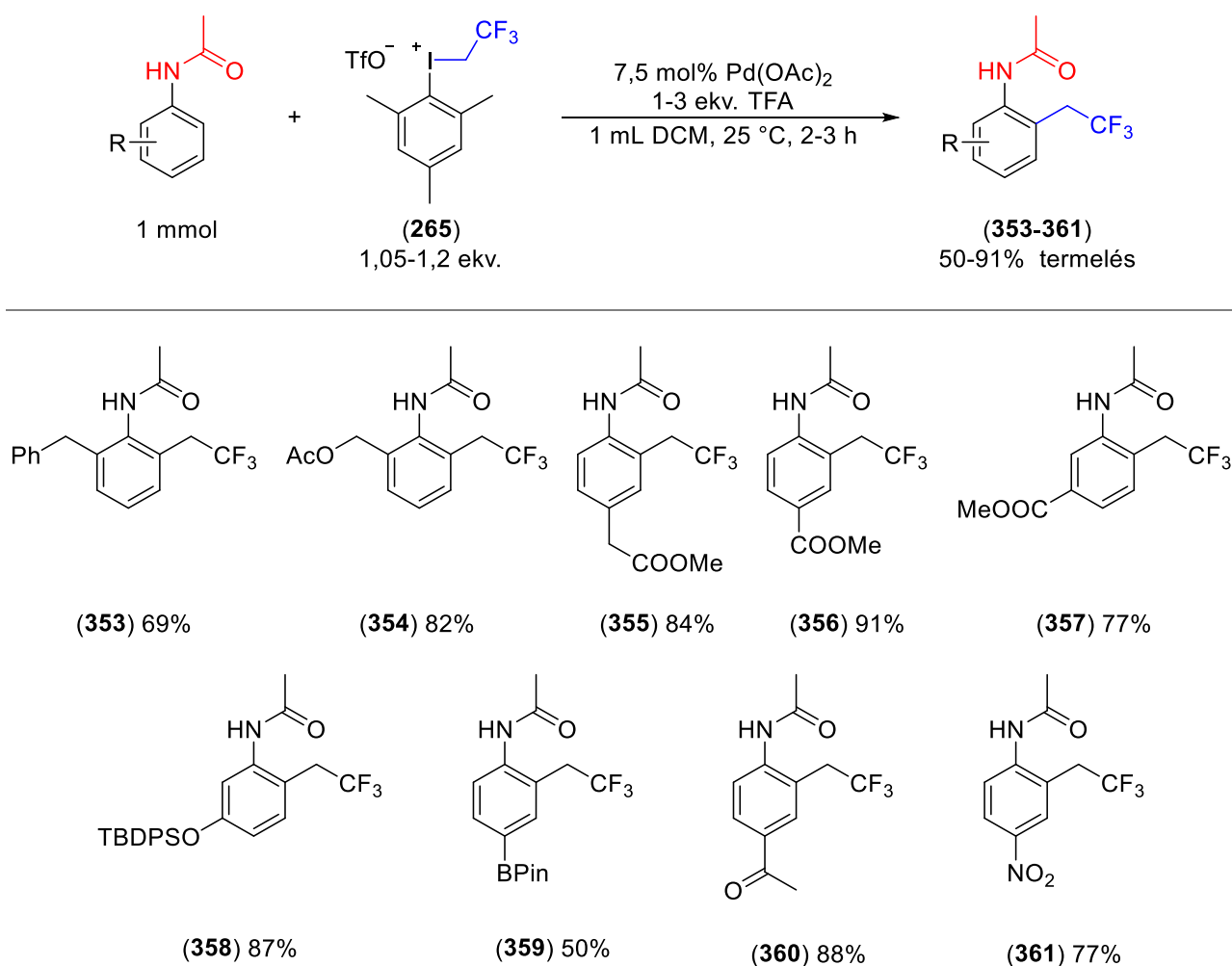
### 5.2.11.3. Reaktív funkciós csoportokkal szubsztituált acetanilidek trifluoretilezése

Az aril-halogenidek a hagyományos keresztkapcsolási reakciókon keresztül kiváló lehetőséget nyújtanak a trifluoretilezett acetanilidek jövőbeli átalakításaihoz. A további szintetikus tervezhetőséget szem előtt tartva vizsgáltuk meg a trifluoretilezés funkciós csoport toleranciáját. A palládiumkatalizált C-H aktiválási reakció során tanulmányoztuk az egyszerűen átalakítható funkciós csoportok hatását, és azok stabilitását (111. ábra).

Kutatómunkánk során számos funkciós csoport jelenlétében elvégeztük a 2,2,2-trifluoretilcsoport beépülésével járó C-H-aktiválási reakciót. Az tapasztaltuk, hogy az oxidációra érzékeny benzil, és a reaktívabb észter funkció jelenléte nem befolyásolja negatívan a C-H aktiválást. 2-Benzil-acetanilidet reagáltatva 1,2 ekvivalens mezitil-(2,2,2-trifluoretil)jodónium-trifláttal (**265**) 7,5 mol% palládium(II)-acetát katalizátor és 1 ekvivalens trifluorecetsav használatával 69% termelést értünk el (**353**). Acetilcsoporttal védett 2-hidroximetil-acetanilid trifluoretilezését 3 ekvivalens trifluorecetsav jelenlétében elvégezve már nagyon jó, 82% termelést kaptunk (**354**). További példaként bemutattuk, hogy 7,5 mol% palládium(II)-acetát 1,05 ekvivalens jodóniumsó (**265**) és 3 ekvivalens TFA használatával kiváló 84% termelés mellett alakítható át a metil-2-(4-acetamidofenil)acetát, és 91%-kal állítható elő a metil-4-acetamido-3-(2,2,2-trifluoretil)-benzoát (**356**). Az elektronszívó tulajdonságú észter funkciós csoportot *meta* pozícióban tartalmazó acetanilid átalakítása 1,2 ekvivalens jodóniumsó (**265**) felhasználásával is jó, 77% (**357**) termelést eredményezett. Habár az irányított *ortho*-trifluoretilezést szabad fenolos hidroxilcsoport jelenlétében nem valósíthattuk meg az elektrofil jodóniumsó (**265**) reaktivitása miatt, viszont a hidroxilcsoport



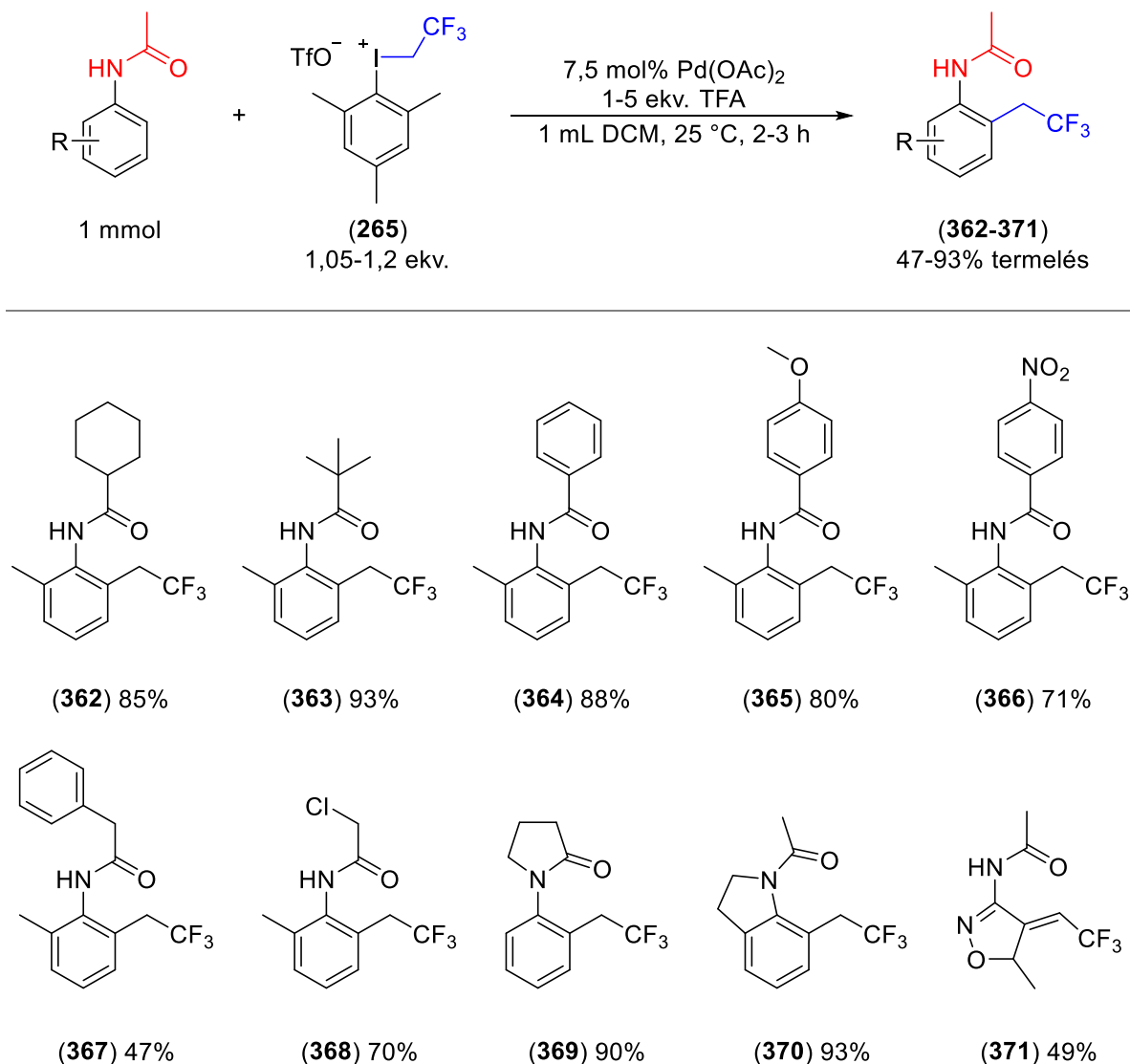
nukleofilitásának *tert*-butil-difenilszilil védőcsoporttal történő elfedése sikeresen eredményezte a 3-hidroxi-acetanilid regioszelektíven trifluoretilezett származékát (**358**), kiváló, 87% termeléssel. A trifluoretilezett aromás vegyületek Suzuki-reakcióban építőelemként történő felhasználhatóságát megcélózva előállítottunk egy bórsav-pinakol-észter származékot is (**359**). A reakciót 3 ekvivalens trifluorecetsav és 1,05 ekvivalens (**265**) jodóniumsó bemérésével végeztük. A nyerstermékéből vett mintát GC-MS technikával analizálva megállapítottuk, hogy csak a kívánt termék keletkezett, a bórsav-észter részlet nem sérült, azonban a bórsav-észterekre jellemző nehézkes oszlopkromatográfiás tisztítás miatt csak 50%-os termelést értünk el. Nagy örömünkre szolgált, hogy az elektronszívó 4-acetil- és 4-nitroacetanilid trifluoretilezése is végrehajtható volt. A kísérleteket 1,05 ekvivalens (**265**) jodóniumsó és 3 ekvivalens trifluorecetsav bemérésével végezve, nagyon jó, 88% termeléssel izoláltuk a *N*-(4-acetil-2-(2,2,2-trifluoretil)fenil)acetamidot (**360**). A 4-nitro-származék esetén a kiindulási anyag kis mértékben visszamaradt, amelytől az *N*-(4-nitro-2-(2,2,2-trifluoretil)fenil)acetamidot (**361**) oszlopkromatográfiás tisztítás útján nem tudtunk elkülöníteni, ezért egy további átkristályosítási lépésre volt szükség. Köszönhetően a szobahőmérsékleten tapasztalt rossz oldhatóságnak, mely a trifluoretilezett acetanilid-származékokra általánosan jellemző, a művelet nem eredményezett nagy veszteséget és a terméket 77%-kal kaptuk meg. A trifluoretilezést 1,2 ekvivalens jodóniumsó (**265**) és 24 órás kevertetéssel megismételve is maradt a reakcióelegyben kiindulási anyag.



111. ábra. Egyszerűen átalakítható funkciós csoportokkal szubsztituált acetanilidek trifluoretilezése.

#### 5.2.11.4. *N*-arilamidok trifluoretilezésének vizsgálata

Az *ortho*-trifluoretilezési reakció optimalizálása és az acetanilidek szubsztituenseinek hatásvizsgálata során azt tapasztaltuk, hogy az acetamidok kiváló irányító csoportként viselkednek a palládiumkatalizált C-H aktiválás során. Kutatásunkban vizsgálni kívántuk az irányító csoportok kiterjesztheségét, így több alifás és aromás amidot is előállítottunk 2-metilnilinből kiindulva. A regioszelektív palládiumkatalizált C-H aktiválás vizsgálatához 1,2 ekvivalens (**265**) jodóniumsót és 1-5 ekvivalens trifluorecetsavat használtunk fel (112. ábra).



112. ábra. *N*-arilamidok trifluoretilezésének vizsgálata.

Az acetamidokhoz képest nagyobb sztérikus igénnyel rendelkező ciklohexánkarboxamid és pivalamid trifluoretilezése során nem ütköztünk akadályokba, 85% és 93% termeléssel izoláltuk a várt termékeket (**362**, **363**). Vizsgáltuk *N*-(2-metilfenil)benzamid és *para*-szubsztituált származékainak reaktivitását a C-H aktiválásban. Kísérleti tapasztalatok alapján megállapítottuk, hogy az *N*-(2-metilfenil)benzamid és a 4-metoxi trifluoretilezése során a kiindulási anyagok teljes mértékben elfogytak és az izolálást követően a várt (**364**, **365**) termékeket 88% és 80% termeléssel kaptuk. A (**366**) 4-nitroszármazék előállítása nehézségeket jelentett, mivel 3 ekvivalens trifluorecetsav hozzáadása ellenére sem ment végbe teljesen az átalakulás és a terméket a kiindulási anyagtól oszlopkromatográfiás tisztítással nem sikerült elválasztani. A nyerterméket két egymást

követő átkristályosítással tisztítottuk meg, melyhez aceton – hexán elegyet használtunk. Irodalmi eljárások változatos körülményei között megvalósítottak benzamidokon irányított C-H aktiválást és ezáltal *orto*-fukcionalizálást (lsd. 4.3 fejezet), azonban az általunk elvégzett kísérletekben a három *orto*-H közül csak az anilid C6-os pozícióján történt szubsztitúció, melyről NMR mérések útján bizonyosodtunk meg.

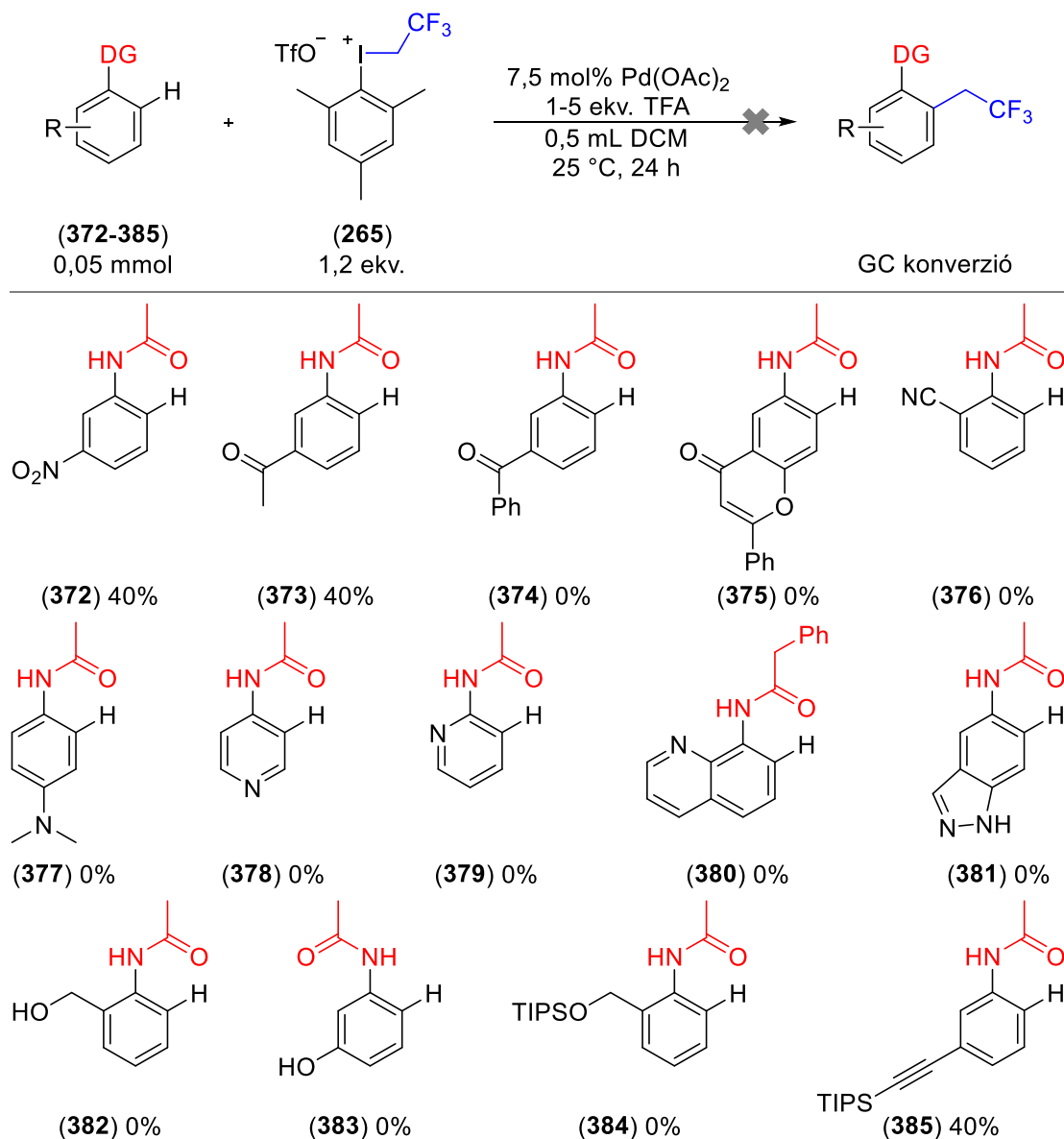
Fenilecetsav-kloridból és 2-metilanilinből amidot állítottunk elő, majd a palládiumkatalizált trifluoretilezési eljárásnak vetettük alá. A reakcióhoz 3 ekvivalens trifluorecetsavat és 1,2 ekvivalens jodóniumsót (**265**) használtunk. A reakcióelegy GC-MS vizsgálata alapján megállapítottuk, hogy a kiindulási anyagra nézve teljes volt a konverzió és 3 termék keletkezett: Két monotrifluoretilezett termék 72% és 21%-ban, valamint egy bisz(trifluoretilezett) származék 7%-ban. A korábbi palládiumkatalizált C-H aktiválási reakciók során hasonlót nem tapasztaltunk. A nyersterméket oszlopkromatográfiás úton tisztítva csak az általunk várt *orto*-trifluoretilezett terméket tudtuk tisztán izolálni, elfogadható 47% termeléssel (**367**). A nukleofil szubsztitúciós reakcióban továbbalakítható  $\alpha$ -klór-2-metilacetanilid példáján bemutattuk, hogy a trifluoretilezéssel egyszerű úton hasznos építőelemek állíthatók elő, a (**368**) származékot 70% termeléssel kaptuk meg. A trifluoretilezést megvalósítottuk a ciklusos *N*-fenilpirrolidinon és *N*-acetilindolin irányított C-H aktiválásán keresztül is, a megfelelő terméket 90% és 93%-kal állítottuk elő (**369**, **370**). Ezen túlmenően, megvalósítottuk az öttagú heteroaromás izoxazol irányított trifluoretilezését is 49% termelés mellett (**371**). Érdekes módon, a vegyület feltehetően a trifluoretilezést követően egy (*Z*)-*exo* kettőskötéses dihidroizoxazol-származékká izomerizált. Ez utóbbi termék szerkezetének NMR módszerrel történő meghatározásához EGYED Orsolya segítségét kértük. Az elért eredményeinket az *Angewandte Chemie International Edition* (Wiley) című szaklapban publikáltuk.<sup>735</sup>

#### 5.2.11.5. Az *orto*-szelektív trifluoretilezési reakciót korlátozó tényezők

Az előző fejezetekben részletesen bemutattam a 2,2,2-trifluoretil-csoport bevitelének lehetőségét irányított C-H aktiválást alkalmazva. Részletesen vizsgáltuk acetanilidek palládiumkatalizált reakcióját mezitil-(2,2,2-trifluoretil)jodónium-triflát (**265**) sóval, mind elektronküldő, mind elektronszívó funkciós csoportok jelenlétében. Megállapítottuk, hogy az acetanilidek és *N*-aril-benzamidok mellett alifás és ciklikus aromás amidok is közvetlen trifluoretilezhetők. A kísérletek során a *para*-szubsztituált anilidekhez általános stratégiaként 1,05 ekvivalens jodóniumsót (**265**) használtunk a kétszeres *orto*-fukcionalizálás elkerülése érdekében, és a lassabban reagáló és elektronhiányosabb rendszerek esetén növeltük a trifluorecetsav mennyiségét 5 ekvivalensig. A vizsgálatok során, a számos bemutatott kiváló termelés ellenére szembesültünk korlátozó tényezőkkel is (113. ábra).

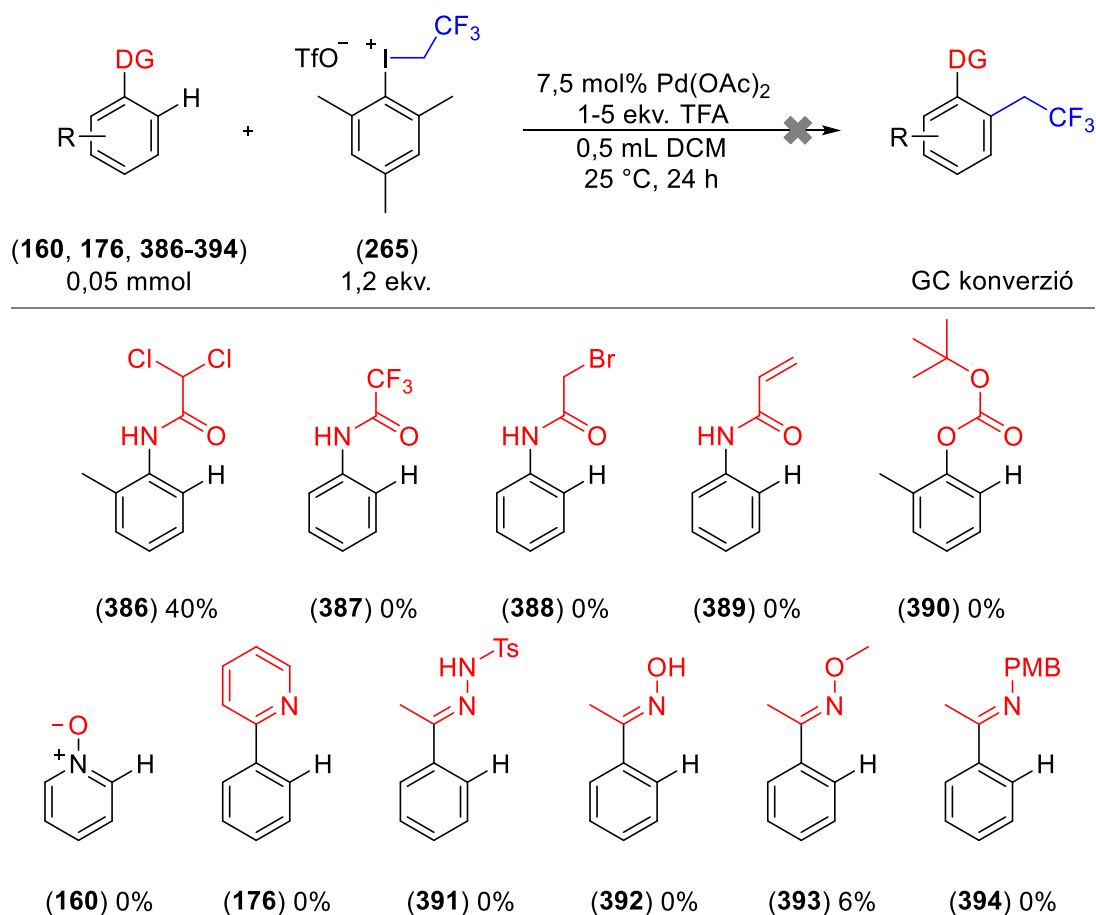
A palládiumkatalizált közvetlen trifluoretilezési eljárás egyik korlátozó tényezője lehet az erősen elektronszívó szubsztituens jelenléte az aromáson gyűrűn. A 4-nitroacetanilid-származék (**361**) esetén nem sikerült teljes konverziót elérnünk és elválasztástechnikai nehézségekbe is ütköztünk, de végül sikerrel izoláltuk a (**361**) trifluoretilezett terméket 77% termeléssel (lsd. 112. ábra). 3-nitroacetanilid (**372**) és 3-acilacetanilid (**373**) trifluoretilezése során 5 ekvivalens ecetsav és 1,2 ekvivalens jodóniumsó (**265**) hozzáadásával is mindösszesen 40% konverziót állapítottunk meg a reakcióelegy GC-MS analízise által. A reakciót 3-benzoilacetaniliddel (**375**), és a hasonló szerkezeti

részletet tartalmazó 6-acetamidoflavonnal (**375**) végezve nyomnyi termék keletkezését sem tapasztaltuk. Az *orto*-cianoacetanilid (**376**) sikertelen 2,2,2-trifluoretilezése az elektronikus dezaktiváláson túl, a (**265**) jodóniumsóval történő bomlási reakcióval magyarázható. Hasonló módon a reakcióban a gyenge nukleofil karakterű nitrogének jelenlétükkel teljes mértékben lezárták a kívánt átalakuláshoz vezető utat. Az erősen savas közegben a protonálódás vagy a (**265**) jodóniumsóval történő *N*-alkilezési reakció révén erős dezaktiválás valósul meg, így a 4-dimetilamoacetanilid (**377**), a piridin- (**378**, **379**), kinolin- (**380**) vagy indazolváz (**381**) vegyületek nem vesznek részt palládiumkatalizált *orto*-trifluoretilezésben.



113. ábra. A palládiumkatalizált *orto*-trifluoretilezést megakadályozó funkciós csoportok.

A nukleofil nitrogénekhez hasonlóan a szabad alifás vagy fenolos OH, így *N*-(2-(hidroximetil)-fenil)acetamid (**382**) vagy 3-hidroxiacetanilid (**383**) a jodóniumsóval (**265**) elbomolhat (ld 4.4.1 fejezet). A védőcsoportok kialakításánál mindenképpen figyelembe kell venni, hogy a palládiumkatalizált trifluoretilezés az erős trifluorecetsav jelenlétében megy hatékonyan végbe. Így láthattuk, hogy a TBDPS védett fenolszármazék és az észtersített benzil-alkohol származék esetén végbe mehet az aromás mag regioszelektív trifluoretilezése (**353**, **358**, 111. ábra), de a savra érzékenyebb TIPS védőcsoport lehasad (**384**, **385**).

114. ábra. A palládiumkatalizált *ortho*-trifluoretilezésben nem használható irányító csoportok.

Az eddigiekben számos acetanilidet teszteltünk az *ortho*-trifluoretilezési reakcióban. Megállapítottuk, hogy szubsztituált és ciklikus amidok is átalakíthatók a palládiumkatalizált C-H aktiválásban. Az irodalmi áttekintésben láthattuk (lisd. 4.3 fejezet), hogy számos irányító csoporttal megvalósítható az aromás vegyületek funkcionálizálása. Ezek alapján kísérletet tettünk a gyakran alkalmazott irányító csoportok jelenlétében a trifluoretilezésre (114. ábra). Vizsgálódásunk során megállapítottuk, hogy számos paraméternek kell megfelelnie az *ortho*-szelektív trifluoretilezéshez.

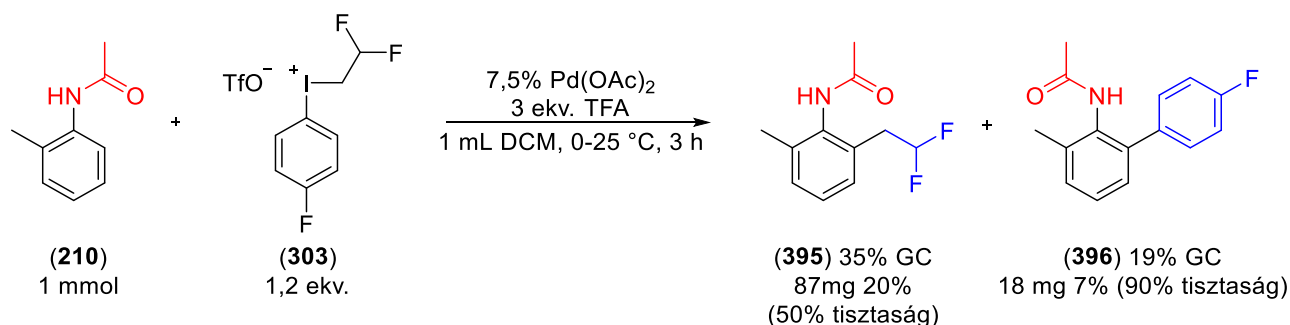
Az  $\alpha$ -klóracetanilidet trifluoretilezve 70% termeléssel kaptunk terméket (**368**, 112. ábra). A klór atomok számát tovább növelve, az  $\alpha,\alpha$ -diklóracetanilidet (**386**) reagáltatva 1,2 ekvivalens mezitil-(2,2,2-trifluoretilyodónium-trifláttal 5 ekvivalens TFA jelenlétében, azonban 40% konverziót értünk el, míg *N*-fenil-trifluoracetamidot (**387**) használva csak a kiindulási anyagot kaptuk vissza. Az irányító csoporton az elektronszívó szubsztituensek számának növelésével, azon túl, hogy befolyásoljuk az aromás gyűrű elektronrendszerét, csökkentjük az amid csoport O atomján is az elektronsűrűséget, így Pd-O koordinatív kötés is gyengül, amivel tulajdonképpen a csoport elveszti az irányítási funkcióját. Az  $\alpha$ -brómacetanilid (**388**) a reakciókörülmények között elbomlott, míg az *N*-fenil-akrilamid (**389**) nem eredményezett konverziót. Az irányító csoportok alkalmazásánál szintén figyelembe kell venni, hogy a reakció erősen savas közegű, és a mezitil-(2,2,2-trifluoretilyodónium-triflát (**265**) erőteljes alkilezőszer, ezért a Boc-védett 2-metilfenol (**390**) a körülmények között elbomlott, míg a piridin-*N*-oxid (**160**), 2-fenilpiridin (**176**), az acetofenonból készült tozilhidrazon (**391**) *N*-hidroxi- (**392**), *N*-metoxi- (**393**) vagy *N*-(*para*-metoxibenzil)-1-feniletánimin (**394**) protonálódva vagy alkileződve alkalmatlanná vált a palládium koordinálására.

A sikeres trifluoretilezési reakció során triviális módon szükséges, hogy a kiindulási anyag ne bomoljon el a TFA jelenlétében és ne lépjen nukleofil szubsztitúciós reakcióba a kiváló elektrofil tulajdonságokkal rendelkező 2,2,2-trifluoretiljodóniumsóval. Ennél fogva fontos a védőcsoportok használata, ami lehet alkil, a savtűrő TBDPS, észter és trifluoracetamid-csoport. A reakció korlátait az erősen elektronszívó funkciók az aromás részletre vagy az irányítást ellátó csoportba történő beépítése jelenti.

#### 5.2.11.6.2-Metilacetanilid palládiumkatalizált *orto*-helyzetű 1*H*,1*H*-fluoralkilezése

A szubsztituált acetanilidek palládiumkatalizált regioszelektív 2,2,2-trifluoretilezési reakciójában kiterjedten vizsgáltuk a meztilyl-(2,2,2-trifluoretil)jodónium-trifluormetánszulfonát só (**265**) használhatóságát. Kutatómunkánk során számos nemszimmetrikus aril-(1*H*,1*H*-fluoralkil)-jodóniumsó szintézisét valósítottuk meg (ld. 5.1.2). Az optimális reakciókörülmények ismeretében egy rövid kitekintésként megvizsgáltuk a 2,2-difluoretil-(4-fluorfenil)jodónium-trifluormetánszulfonát só (**303**) és a 4-fluorfenil-(2,2,3,3,3-pentafluorpropil)jodónium-trifluormetánszulfonát (**284**) C-H aktiválásban való alkalmazhatóságát.

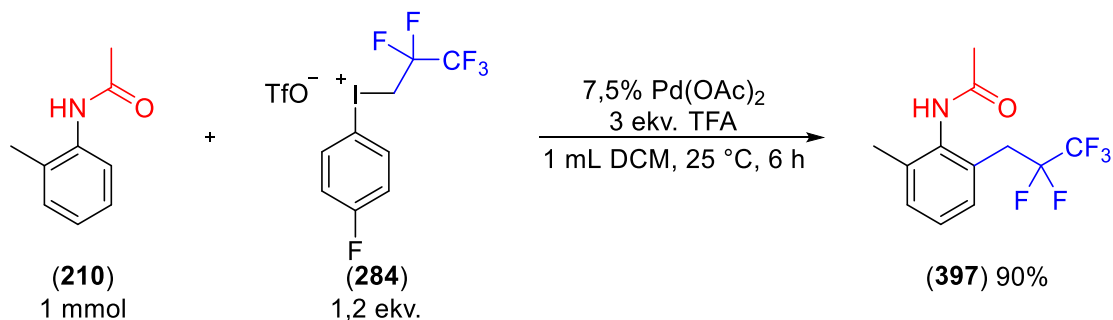
A fluoralkilezési reakciók elvégzése során a 2,2,2-trifluoretilezési reakciók optimális körülményeit használtuk. A kísérletezést a 2,2-difluoretil-(4-fluorfenil)jodónium-triflát sóval (**303**) kezdtük meg (115. ábra).



115. ábra. 2-metilacetanilid (**210**) palládiumkatalizált reakciója (**303**) 2,2-difluoretiljodóniumsóval.

Mivel már a szintézis során megállapítottuk, hogy a vegyület termikusan nem stabil, az összemérést hidegen végeztük, majd hagytuk a reakcióelegyet szobahőmérsékletre melegedni. 1 mmol 2-metilacetanilidet (**210**) 7,5 mol% palládium(II)-acetát katalizátor és 3 ekvivalens trifluorecetsav jelenlétében reagáltattunk 1,2 ekvivalens 2,2-difluoretil-(4-fluorfenil)jodónium-triflát (**303**) sóval diklórmétán oldószerben. A reakcióelegy kezdetben a megszokott világosbarna színű volt, majd 1 perc alatt fekete oldattá változott. A 3 óra reakcióidő letelte után mintát vettünk és GC-MS technikával analizáltuk. Megállapítottuk, hogy a kiindulási anyag nem reagált el teljes mértékben, a várt *N*-(2-(2,2-difluoretil)-6-metilfenil)acetamid (**395**) 35%-ban, míg melléktermékként az *orto*-arilezett (**396**) származék 19%-ban keletkezett. A közepes konverzió ellenére kísérletet tettünk a termékek izolálására. A reakcióelegyet feldolgoztuk, majd oszlopkromatográfiás módszerrel tisztítottuk, mely során két frakciót sikerült elkülönítenünk. Sajnos az elválasztás nem járt sikerrel és tiszta formában nem jutottunk a termékekhez. A jodóniumsó (**303**) bomlékonysága és a 2,2-difluoretilezési reakció során tapasztalható szelektivitás hiánya miatt a kísérletezést nem folytattuk.

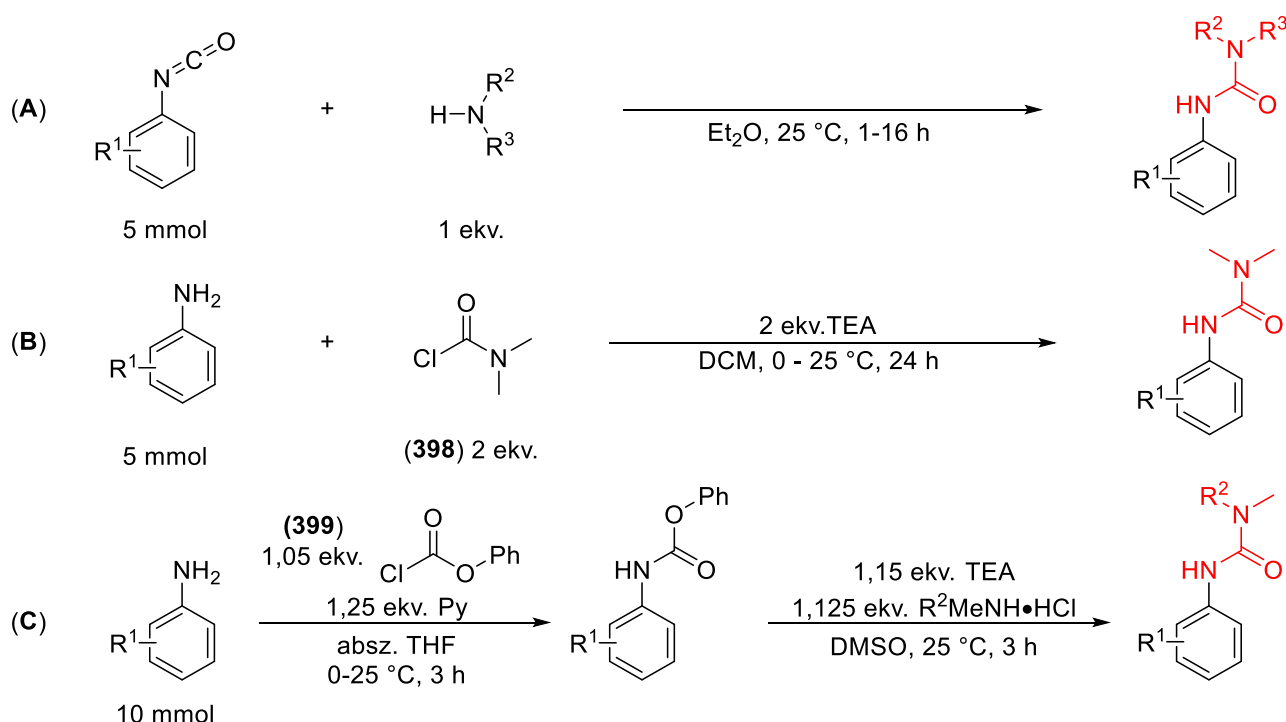
Az optimális körülmények ismeretében kísérletet tettünk a szobahőmérsékleten stabilan tárolható 4-fluorfenil-(2,2,3,3,3-pentafluorpropil)jodónium-triflát sóval (**284**) is (116. ábra). 1 mmol méretben dolgozva megvalósítottuk 2-metilacetanilid (**210**) palládiumkatalizált *orto*-helyzetű 1*H*,1*H*-pentafluorpropilezését 90% termeléssel. A reakciót 25 °C-on diklórmetán oldószerben 3 ekvivalens trifluorecetsav jelenlétében végeztük. A pentafluorpropilezési reakció a trifluoretilezéshez képest sokkal lassabban, csak 6 óra alatt vált teljessé, és elmaradt a sav hozzáadását követően tapasztalt hirtelen melegezés is.



116. ábra. 2-metilacetanilid (**210**) palládiumkatalizált reakciója 2,2,3,3,3-pentafluorpropiljodóniumsóval (**284**).

### 5.3. Aromás karbamidok 2,2,2-trifluoretilezési reakciójának vizsgálata

Az acetanilidek palládiumkatalizált trifluoretilezési reakciója során igyekeztünk kiterjeszteni a szintetikus alkalmazhatóságot és megállapítani annak korlátait. Kísérletet tettünk aromás karbamátok, tiokarbamátok, tiokarbamidok és karbonátok felhasználására, azonban az alkalmazott reakciókörülmények között mindegyik alkalommal bomlás következett be. Egyedülálló módon az *N*-arilkarbamid-származékok mutattak némi aktivitást, ezért kiterjedt kísérleteket végeztünk a reaktivitás felderítésére és az *ortho*-szelektív trifluoretilezés megvalósítására.

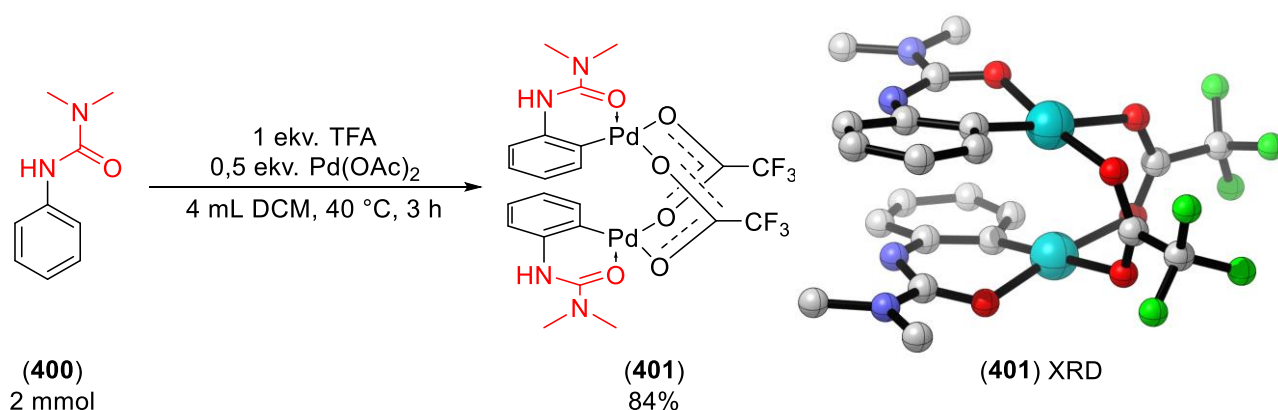


117. ábra. Aromás karbamidszármazékok előállítása



A kísérletek elvégzéséhez elsőként elő kellett állítanunk a szubsztituált aromás ureákat. Az irodalmi eljárásokat tanulmányozva három módszert alkalmaztunk szintéziseikhez (117. ábra). Lehetőségünk van *N*-arilizocianátokból kiinduló szintézisút megvalósítására, amely során az izocianátra nukleofil amint addicionáltattunk (117. ábra, **A**). A reakció előnye, hogy dietil-éter oldószerben egyszerűen juthatunk a kívánt vegyületekhez, azonban az aromás izocianátok kereskedelmi forgalomban csak korlátozott számban kaphatók, és drágák. További lehetőségként adódik az anilinszármazék és *N,N*-dimetilkarbamoil-klorid (**398**) reakciója trietil-amin bázis jelenlétében (117. ábra, **B**). Az előállítási módszerből adódóan a karbamid egyik nitrogénjén tudjuk változtatni a szubsztituenseket. A reakcióhoz jellemzően hosszú időre és nagy reagensfeleslegre volt szükség. Harmadik opcióként lehetőségünk van anilinekből kiindulva kétlépéses reakcióban fenilkarbamátokon (**399**) keresztül előállítani az *N*-arilurea származékot (117. ábra, **C**). A reakció jellemzően gyorsan végbement és nagy szubsztitúciós variálhatóságot tett lehetővé.

Az aromás karbamidok alkalmazhatóságát a C-H aktiválási reakciókban már korábban megállapították (ld. 38. ábra, **B**). A C-H aktiválás lehetőségének alátámasztása érdekében részletesebben kívántuk vizsgálni az első elemi lépést, az aromás részlet irányított palladálási reakcióját. A komplexképzési reakciót a 2-metilacetanilidhez (**210**) hasonlóan végeztünk el (**331**, 91. ábra), *N,N*-dimetil-*N'*-fenilkarbamidot (**400**) palládium(II)-acetáttal mértünk össze és trifluorecetsavat adagoltunk hozzá (118. ábra). A diklórmétános reakcióelegy kezdetben barna színű és homogén volt, majd az enyhe melegítés hatására sárga csapadékos oldat keletkezett. A reakcióelegyet bepárolva, majd kristályosítva nagyon jó termelés mellett egy sárga színű vegyületet izoláltunk, melynek NMR vizsgálata alapján egyértelműen megállapítottuk, hogy megtörtént a C-H kötés hasítása. Kevés Pd-komplexet (**401**) acetonban feloldva és hexánt az oldat tetejére rétegezve néhány nap után sárga tűs kristályok keletkezését tapasztaltuk. Az egykristály röntgendiffrakciós mérését MAY V. Nóra és BOMBICZ Petra végezték el, mely alapján megállapítottuk, hogy (**401**) kétmagvú palládium-komplex keletkezett, ezzel egyértelművé téve az aromás karbamidok metallálásának lehetőségét.

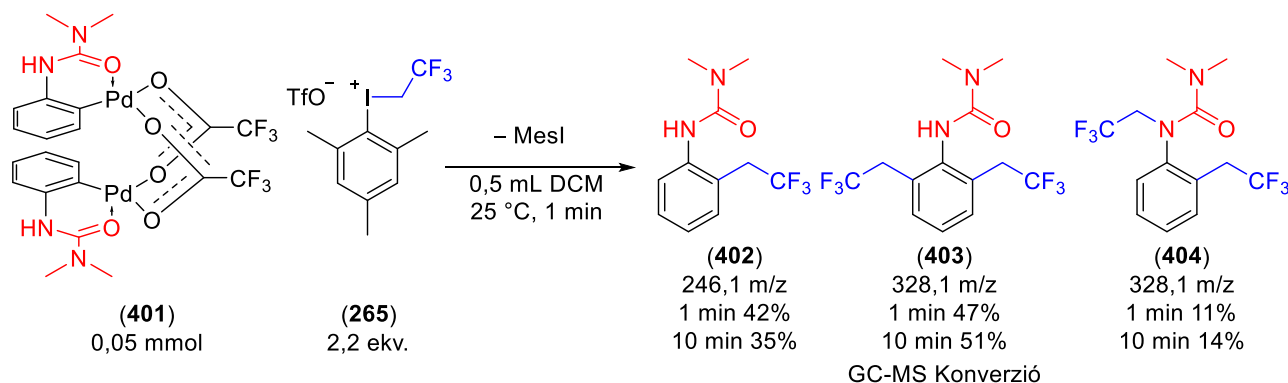


118. ábra. Kétmagvú palládiumkomplex képződése *N,N*-dimetil-*N'*-fenilkarbamidból (**400**).

Az előállított (**401**) palládiumkompleksszel lehetőségünk nyílt vizsgálni az *N,N*-dimetil-*N'*-fenilkarbamid (**400**) kapcsolhatóságát mezitil-(2,2,2-trifluoretil)jodónium-triflát (**265**) sóval. A trifluoretilezési reakcióhoz 0,05 mmol (**401**) Pd-komplexet mértünk egy üvegcsébe, majd diklórmétánnal kevertetés közben oldatot készítettünk. Az oldathoz *N,N*-dimetil-*N'*-fenilkarbamidhoz (**400**) képest számított, 1,1 ekvivalens jodóniumsót (**265**) mértünk, melynek hatására a

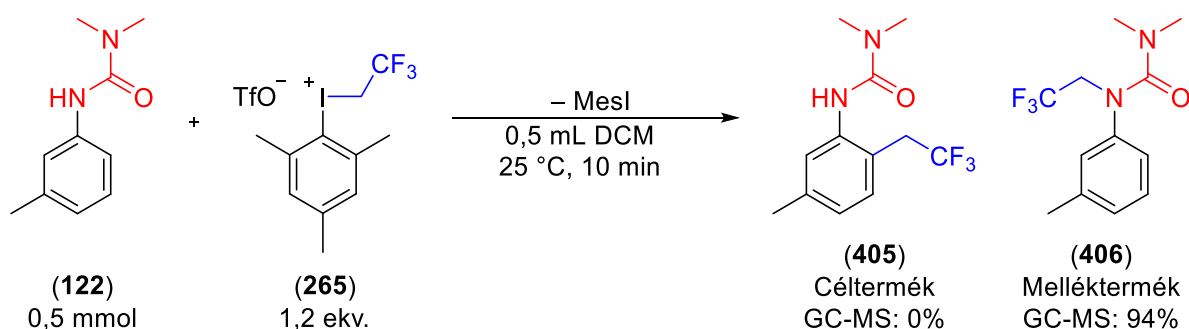


kezdetben halványsárga oldat azonnal fekete színűvé változott. A reakcióelegyből 1 és 10 perc után mintát vettünk és GC-MS technikával analizáltuk. Mivel a **(401)** palládiumkomplex kizárólag *orto*-trifluoretilezett termék keletkezése közben bomolhat el, egy terméket vártunk, azonban, a kromatogramot kiértékelve megállapítottuk, hogy három termék keletkezett a **(265)** jodóniumsóból származó mezitil-jodidon kívül. A tömegspektrumokat megvizsgálva a fragmentáció alapján megállapítottuk, hogy egy mono- **(402)** és két bisz-trifluoretilezett termék **(403, 404)** állt elő (119. ábra), melyeknek aránya 42:47:11-nek adódott 1 perc után.



119. ábra. A kétmagvú Pd-komplex **(401)** reakciója a **(265)** jodóniumsóval.

A kétféle bisz-trifluoretilezett termék keletkezéséből következett, hogy a reakció során nem csak az aromás magban történt *orto*-trifluoretilezés, hanem mellékreakcióként az urea funkció nitrogénjének trifluoretilezése is lejátszódott. Ennek alátámasztása érdekében palládium jelenléte nélkül is elvégeztük a kísérletet (120. ábra). Diklórmétánban oldatot készítettünk 1,1-dimetil-3-(*m*-tolil)ureából **(122)** és hozzámértünk 1,2 ekvivalens mezitil-(2,2,2-trifluoretil)jodónium-triflát sót **(265)**. A reakció során szemmel látható változást nem jegyeztünk fel. A homogén szintelen oldathoz hozzáadva a **(265)** jodóniumsót, az feloldódott és más szembeutó változás nem történt. A reakcióelegyből 10 perc után vett mintát GC-MS technikával vizsgálva megállapítottuk, hogy a kiindulási anyag 94%-ban átalakult, és egy termék keletkezett belőle. A tömegspektrum elemzése eredményeként megállapítottuk, hogy *N*-trifluoretilezés történt, továbbá a nyers termék <sup>1</sup>H NMR felvétele alapján egyértelműsítettük, hogy a **(122)** karbamid *N* atomján történt meg a kapcsolás, és az *N*-trifluoretilezett **(406)** termék állt elő (ld. 8.3.2.2 fejezet).



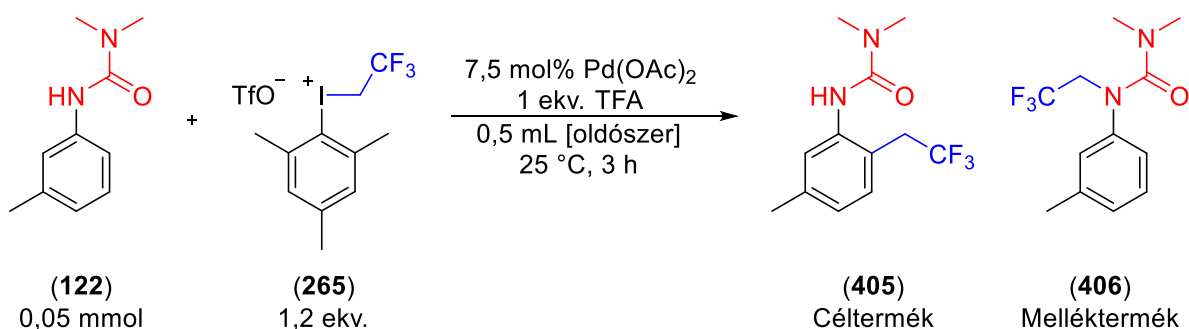
120. ábra. *N,N*-dimetil-*N'*-(3-metilfenil)karmamid *N'*-trifluoretilezése jodóniumsóval.

Az elvégzett előkísérletek alapján láttuk, hogy az aromás karbamidok C-H aktiválása és palladálása lehetséges, de a trifluoretilezés során domináns az elektrofil **(265)** trifluoretiljodóniumsó reaktivitása, és *N*-trifluoretileződés is megvalósul. A melléktermékek keletkezése végett a C-H aktiválás háttérbe szorulhat, ezért célunk volt a reakció alaposabb vizsgálata. A szintetikus módszerünk kifejlesztéséhez elengedhetetlennek bizonyult a trifluoretilezési reakció körülményeinek részletes tanulmányozása és az újbóli optimalizálás elvégzése.

A palládiumkatalizált közvetlen trifluoretilezési reakció optimalizálásához ezúttal is egy standard reakciót állítottunk össze. Az acetanilidek regioszelektív trifluoretilezésénél megállapítottuk, hogy bizonyos esetekben az *orto* szubsztituens nehézségeket jelenthet, valamint, hogy a *meta*-szubsztituált acetanilidek esetén kizárólag a *meta*-szubsztituenshez képest *para* helyzetben történik meg a C-H kötés hasítása, és ezáltal regioszelektív monofunkcionalizálás valósul meg (ld. 5.2.11 fejezet). Ennek fényében a szterikus problémák kikerülése érdekében modellvegyületnek az *N,N*-dimetil-*N'*-(3-metilfenil)karbamidot (**122**) választottuk, mely szintén csak egyszeres *orto*-funkcionalizálást tesz lehetővé. Optimalizálásunk során kitértünk az oldószer, a katalizátor, a savak és a (**265**) jodóniumsó mennyiségének vizsgálatára. A kiindulási vegyületek szintézisét és az optimalizálási reakciókat BORSIK Gáborral (BSc szakdolgozat, 2017) végeztük el.

### 5.3.1. Az oldószer hatása

Az aromás ureák *orto*-trifluoretilezési reakciójának optimalizálási kísérletsorozatát az oldószer szisztematikus vizsgálatával kezdtük, hasonlóan az acetanilidek palládiumkatalizált regioszelektív funkcionálizálásához (ld. 5.2.1 fejezet). Fontos különbségként adódott az acetanilidekkel szemben, hogy a (**265**) jodóniumsó az ureákkal nagy reaktivitást mutatott. Ezt észben tartva, változtattunk a bemérési sorrenden. A reakciók kivitelezését 0,05 mmol méretben végeztük. Egy üvegcsébe bemértünk *N,N*-dimetil-*N'*-(3-metilfenil)karbamidot (**122**), 7,5 mol% palládium(II)-acetátot majd homogén oldatot készítettünk és 1 ekvivalens trifluorecetsavat mértünk be. Az elegyet 1 percig kevertettünk, majd hozzáadtuk a mezitil-(2,2,2-trifluoretil)jodónium-triflát sót (**265**). A korábbi tapasztalatoknak megfelelően (ld. 87. ábra és 88. ábra), a reakcióelegyet csak 3 órán át hagytuk keveredni, majd a reakcióelegyből mintát vettünk GC-MS vizsgálatok céljából. A (**122**) kiindulási anyag fogyását mérve megállapítottuk a konverzióértékeket. A párhuzamos kísérletsorozatban több oldószert is kipróbáltunk, melyek hatását az alábbiakban foglalom össze (10. táblázat).



#	Oldószer	Konverzió (405) %	Konverzió (406) %
1	MeOH	0	0
2	THF	32	23
3	EtOAc	90	7
4	Toluol	96	3
5	DCM	99	1

10. táblázat. Az oldószer hatása az *N,N*-dimetil-*N'*-(3-metilfenil)karbamid (**122**) trifluoretilezési reakciójában.

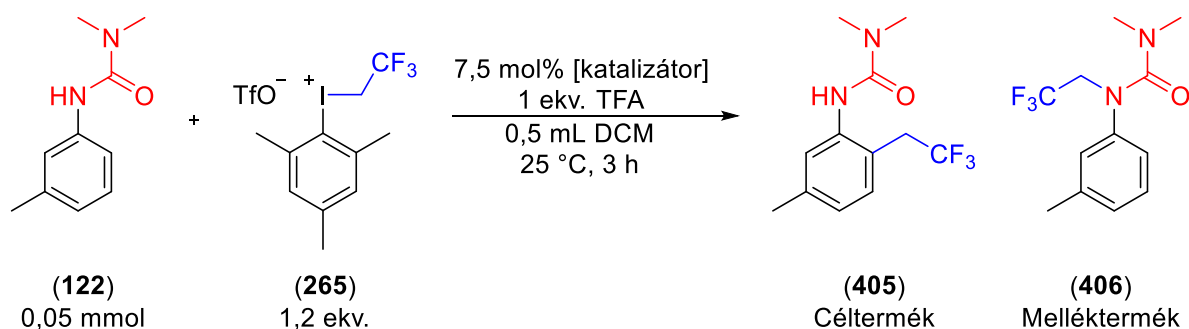
Palládiumkatalizátor jelenlétében metanol oldószerben reagáltatva az *N*-arilkarbamidot (**122**) és a jodóniumsót (**265**), az tapasztalható, hogy a kiindulási vegyület maradéktalanul megmarad, és nem képződik termék (10. táblázat, 1. sor). Feltételezhetően a (**265**) jodóniumsó a nukleofilebb

metanolban bomlást szenved. Tetrahidrofuránban végezve a reakciót, majd a vett mintát gázkromatográfiás módszerrel analizálva megállapítottuk, hogy a kiindulási vegyület 55%-a elfogyott, és két termék keletkezett. Az *orto*-trifluoretilezett céltermék (**405**) és az *N*-trifluoretilezett aromás urea (**406**) aránya 32:23-nak adódott (10. táblázat, 2. sor). Oldószerként etil-acetátot vagy toluolt alkalmazva, a kiindulási anyagra nézve 97% és 99% konverziót tapasztaltunk, és a nem kívánt melléktermék mennyisége csökkent (10. táblázat, 3-4. sor). Legjobb eredményeket ezúttal is diklórmetán oldószerben érték el. A kiindulási *N,N*-dimetil-*N'*-(3-metilfenil)urea (**122**) az 1,2 ekvivalens (**265**) jodóniumsó használata mellett teljes mértékben elfogyott és csak elhanyagolható mennyiségű *N*-trifluoretilezés történt, tehát a reakció végén az 1,1-dimetil-3-(5-metil-2-(2,2,2-trifluoretil)fenil)urea (**405**) céltermék 99% konverzió mellett képződött. Érdekes módon az *N,orto*-bis(trifluoretilezett) aromás ureaszármazék (**404**) keletkezését 3 óra után nem tapasztaltuk.

A vizsgálatokkal tehát megállapítottuk, hogy savas közegben a karbamidszármazék kompetitív *N*-trifluoretilezési reakciója 3 óra reakcióidő alatt jelentősen visszaszorítható a megfelelő oldószer megválasztásával. Az 1,1-dimetil-3-(*m*-tolil)urea (**122**) teljes konverziójához az inert, poláris tulajdonságú diklórmetán alkalmazására volt szükség, így a további kísérleteket ilyen módon végeztük.

### 5.3.2. A palládiumkatalizátor anyagi minőségének hatása

Az oldószer vizsgálata mellett kitértünk a palládium(II)-katalizátor anyagi minőségének hatásvizsgálatára is (11. táblázat). Az optimalizált körülményeket megtartva diklórmetán oldószerben végeztük a kísérleteket. A kiindulási anyagként alkalmazott *N,N*-dimetil-*N'*-(3-metilfenil)karbamidot (**122**) összemértük 1 ekvivalens trifluorecetsavval majd beadagoltuk az 1,2 ekvivalens mezitil-(trifluoretil)jodónium-triflát sót (**265**).



#	7,5 mol% Katalizátor	Konverzió (405) %	Konverzió (406) %
1	PdCl <sub>2</sub>	12	44
2	Pd(TFA) <sub>2</sub>	80	13
3	Pd <sub>2</sub> (dba) <sub>3</sub>	96	4
4	Pd(OAc) <sub>2</sub>	99	1

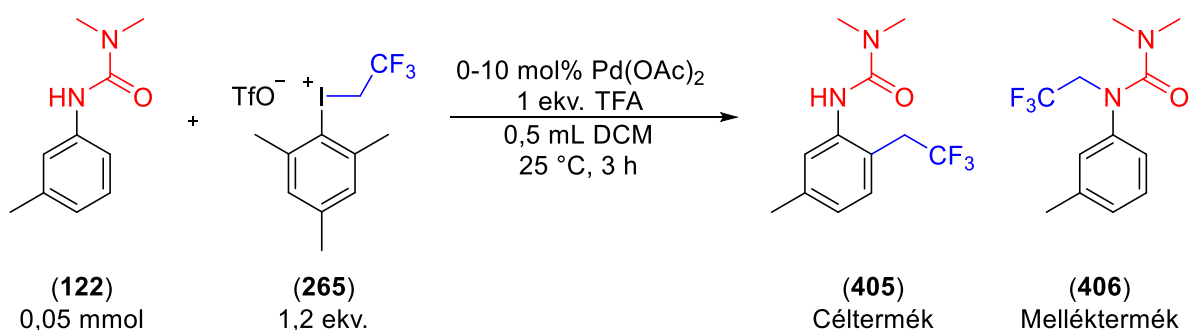
11. táblázat. A palládiumkatalizátor anyagi minőségének hatása az *N,N*-dimetil-*N'*-(3-metilfenil)karbamid (**122**) trifluoretilezési reakciójában.

A trifluoretilezési reakció katalizátorának 7,5 mol% palládium(II)-kloridot választva mindösszesen 12% hasznos konverziót állapítottunk meg a reakcióelegy gázkromatográfiás vizsgálata után (11. táblázat, 1. sor). Habár ezt a számot nézve nem beszélhetünk hatékonyságról, mégis érdekesnek találtuk összehasonlítva a 2-metilacetanilid (**210**) palládium(II)-dikloriddal végzett sikertelen reakciójához képest (5. táblázat, 9. sor). A reaktivitás feltehetően az elektronban

gazdagabb aromás rendszer meglétéből fakad. Palládium(II)-trifluoracetát alkalmazása esetén már beszélhetünk valódi katalízisről. Elvégezve a reakciót, majd a mintát analizálva a gázkromatográfiás mérésekből láttuk, hogy a **(122)** kiindulási vegyület 7%-ban visszamaradt és 13%-ban keletkezett az 1,1-dimetil-3-(*meta*-tolil)-3-(2,2,2-trifluoretil)urea melléktermék **(406)** is (11. táblázat, 2. sor). Trisz(dibenzilidén-aceton)-dipalládium(0) katalizátor felhasználása mellett a **(122)** kiindulási vegyület teljes mértékben elfogyott és 96% hasznos konverziót állapítottunk meg (11. táblázat, 2. sor). A legjobb eredményeket továbbra is 7,5 mol% palládium(II)-acetát katalizátor használata mellett értük el.

### 5.3.3. A palládium(II)-acetát katalizátor mennyiségének hatása

Az 1,1-dimetil-3-(*meta*-tolil)karbamid **(122)** trifluoretilezésének optimalizálása során vizsgáltuk a szükséges palládium(II)-acetát mennyiségét (12. táblázat).



#	$\text{Pd}(\text{OAc})_2$ mol%	Konverzió (405) %	Konverzió (406) %
1	0	0 (24 h)	55 (24 h)
2	1	12 (8 h)	51 (8 h)
3	2,5	24 (8 h)	46 (8 h)
4	5	91	9
5	7,5	99	1
6	10	99	1

12. táblázat. A palládium(II)-acetát katalizátor mennyiségének hatása az *N,N*-dimetil-*N'*-(3-metilfenil)karbamid **(122)** trifluoretilezési reakciójában.

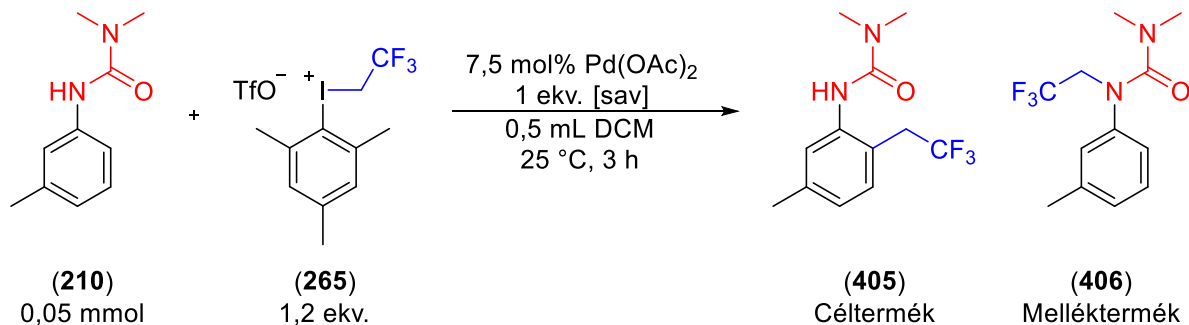
Korábbiakban azt tapasztaltuk, hogy sav és palládium jelenléte nélkül, a jodóniumsó **(265)** 10 perc alatt trifluoretilezi az aromás urea nitrogénjét (ld. 120. ábra). A trifluoretilezési reakciót palládiumkatalizátor nélkül elvégezve, úgy, hogy az 1,2 ekvivalens mezitil-(2,2,2-trifluoretil)-jodóniumsót **(265)** az 1 ekvivalens trifluorecetsav hozzáadását követően mértük be. A gázkromatográfiás analízis alapján megállapítottuk, hogy a céltermék **(405)** 24 óra elteltével egyáltalán nem keletkezett, és az **(406)** *N*-trifluoretilezési reakció 55% konverziót ért el (12. ábra, 1. sor). Az 1,1-dimetil-3-(3-metilfenil)urea **(122)** C-H aktiválása és *orto*-trifluoretilezési reakciója tehát palládium(II)-acetát jelenléte nélkül nem megy végbe. A palládium(II)-acetátból és a diklórmetán oldószerből törzsoldatokat készítve vizsgáltuk 1; 2,5; 5; 7,5 és 10 mol% palládium(II)-acetát hatását (12. ábra, 2-6. sor). A kísérletek elvégzése után a gázkromatográfiás mérések alapján megállapítottuk a konverzió-értékeket és arra a megfigyelésre jutottunk, hogy palládium(II)-acetát mennyiségének növelésével emelkedik az *orto*-trifluoretilezett célvegyületünk konverziója, és ezzel fordítottan arányos módon az *N*-trifluoretilezett melléktermék keletkezése visszaszorul. Ez azzal magyarázható, hogy alacsony Pd-koncentráció esetén a katalitikus reakció átlagos sebessége lassabb az *N*-trifluoretilezési mellérreakcióénál. A katalizátor a kezdeti gyors aktivitását a reakció végére elveszti,

a céltermék keletkezése lelassul és képződik a melléktermék is. Ebből adódóan 1 ekvivalens trifluorecetsavat használva az optimális keretek között a teljes konverziót követően a reakcióelegyet minél hamarabb meg kell bontani. A 10 és 7,5 mol% palládium(II)-acetát alkalmazásával 3 óra alatt az *orto*-trifluoretilezési reakció 99% konverzió mellett lejátszódott. Mivel a 7,5 mol% és a 10 mol% között látszólag nem adódott különbség, a továbbiakban is a 7,5 mol% palládium(II)-acetát katalizátor használata mellett döntöttünk.

#### 5.3.4. A savak anyagi minőségének hatása

Az acetanilidek trifluoretilezési reakciójánál megállapítottuk, hogy a trifluorecetsav alkalmazása nélkülözhetetlenül fontos (8. táblázat). Ez alapján az *N*-arilkarbamidok trifluoretilezési reakciójának optimalizálásánál is trifluorecetsavat használtuk, azonban célunk volt más savak tesztelése is. Ezen célt megvalósítva újabb kísérleteket végeztük számos sav jelenlétében. Az 1,1-dimetil-3-(*meta*-tolil)karbamidot (**122**) és 7,5 mol% palládium(II)-acetát katalizátort feloldottunk diklórmetán oldószerben, majd különböző savakat adtunk hozzá. A reakcióelegy 1 perc kevertetését követően bemértük az 1,2 ekvivalens mezitil-(2,2,2-trifluoretilyodónium-triflát sót (**265**) (13. táblázat).

A 1,1-dimetil-3-(*meta*-tolil)karbamid (**122**) palládiumkatalizált trifluoretilezését sav jelenléte nélkül szobahőmérsékleten végezve, a reakcióelegy GC-MS technikával történő vizsgálatát követően megállapítottuk, hogy a kiindulási vegyület teljes mértékben elfogyott és az 1,1-dimetil-3-(5-metil-2-(2,2,2-trifluoretilyodónium-triflát sót (**265**) és az 1,1-dimetil-3-(*m*-tolil)-3-(2,2,2-trifluoretilyodónium-triflát sót (**265**) aránya 1:1 (13. táblázat, 1 sor.).



#	Sav	Konverzió (405) %	Konverzió (406) %
1	-	50	50
2	AcOH	45	53
3	BF <sub>3</sub> •Et <sub>2</sub> O	93	2
4	TsOH•H <sub>2</sub> O	98	2
5	TFA	99	1

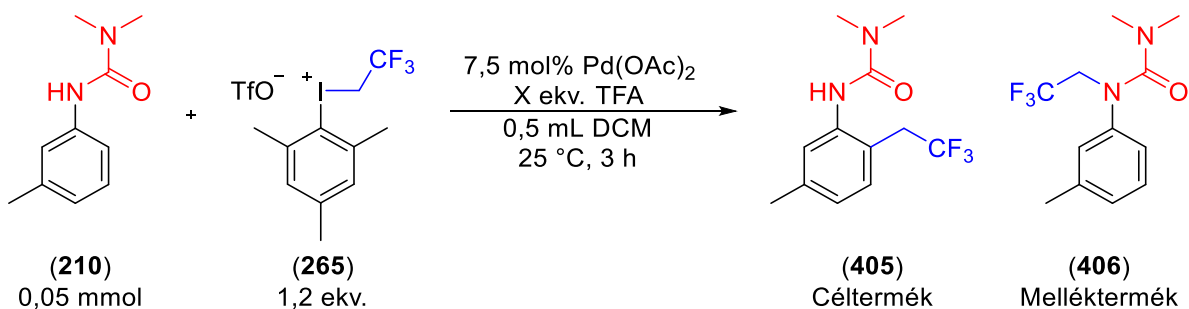
13. táblázat. A hozzáadott savak hatása az *N,N*-dimetil-*N'*-(3-metilfenil)karbamid (**122**) trifluoretilezési reakciójában.

A trifluoretilezési reakcióban az ecetsav jelenléte inkább a melléktermék keletkezésének kedvezett és nyomnyi kiindulási anyag is visszamaradt (13. táblázat, 2. sor). Bór-trifluorid-éteráttal és *para*-toluolszulfonsavval kísérletezve ígéretes eredményeket láttunk, mindkét sav esetén 90% feletti hasznos konverzióval keletkezett a **(405)** céltermék. Trifluorecetsavat mérve a reakcióelegyhez a **(122)** kiindulási anyag elreagált és kemoszelektíven a számunkra fontos *orto*-trifluoretilezett aromás karbamidvegyületet (**405**) szolgáltatva.

### 5.3.5. A trifluorecetsav mennyiségének hatása

Az optimalizálási kísérletek rámutattak, hogy az *N,N*-dimetil-*N'*-(3-metilfenil)karbamid (**122**) palládiumkatalizált trifluoretilezési reakciójának kivitelezésénél nagyon fontos szerepet kap a beadagolási sorrend. Kísérleteinkkel rámutattuk, hogy 1 ekvivalens trifluorecetsav hozzáadásával lelassítható a (**406**) melléktermék képződése. Ezek alapján célunk volt a C-H aktiválási reakció trifluorecetsav mennyiség – konverzió összefüggés megállapítása. A párhuzamos kísérletsorozatot 0; 0,5; 0,75; 1 és 2 ekvivalens trifluorecetsav hozzáadásával végeztük el (14. táblázat).

Mint azt már korábban láthattuk (lsd. 12. táblázat és 13. táblázat), 7,5 mol% palládium(II)-acetát jelenlétében trifluorecetsav nélkül 50% hasznos konverzió érhető el, míg palládium(II)-acetát és trifluorecetsav nélkül a reakció az *N*-trifluoretilezésnek kedvez (14. táblázat, 1-2. sor). A reakcióelegyet 3 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertetve 0,5 és 0,75 ekvivalens trifluorecetsav jelenlétében megállapítottuk, hogy a kiindulási vegyület elfogyott és jelentősen visszaszorult a (**406**) melléktermék keletkezése a céltermék (**405**) javára, így rendre 89:11 és 92:8 arányokat kaptunk (14. táblázat, 3-4. sor). A trifluorecetsav mennyiségét tovább emelve 1 ekvivalens esetén a (**406**) melléktermék már csak nyomokban volt felfedezhető, és 2 ekvivalens trifluorecetsav hatására teljesen vissza is szorult, így kemoselektíven az *orto*-trifluoretilezett származék állt elő.



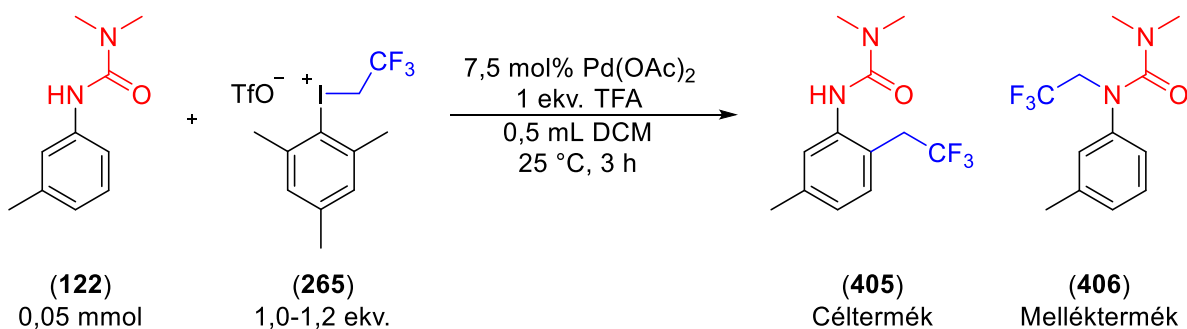
#	TFA mennyisége (ekv.)	Konverzió ( <b>405</b> ) %	Konverzió ( <b>406</b> ) %
1	0	50 (24h)	50 (24h)
2	0 (Pd nélkül)	0	94
3	0,5	89	11
4	0,75	92	8
5	1	99	1
6	2	100	0

14. táblázat. A trifluorecetsav mennyiségének hatása az *N,N*-dimetil-*N'*-(3-metilfenil)karbamid (**122**) trifluoretilezésében.

### 5.3.6. A mezitil-(2,2,2-trifluoretil)jodónium-triflát mennyiségének hatása

A 2-metilacetanilid (**210**) palládiumkatalizált trifluoretilezési reakciójának vizsgálata során azt a megfigyelést tettük (lsd. 5.2.9 fejezet), hogy 1,2-1,5 ekvivalens mezitil-(2,2,2-trifluoretil)-jodónium-trifluormetánszulfonát só (**265**) használatával teljes konverzió érhető el. Az aromás ureák esetében tapasztalt *N*-trifluoretilezési mellékreakció megjelenése végett fontosnak tartottuk a (**265**) jodóniumsó mennyiségének hatását ismételten megvizsgálni (15. táblázat).





Jodóniumsó ( <b>(265)</b> ) mennyisége /ekv. (mmol)	Konverzió ( <b>(405)</b> ) %	Konverzió ( <b>(406)</b> ) %
1,2 (0,06 mmol)	100	0
1,05 (0,0525 mmol)	98	2
1,0 (0,05mmol)	92	4

15. táblázat. A mezitil-(2,2,2-trifluoretil)jodónium-trifluormetánszulfonát (**(265)**) mennyiségének hatása az *N,N*-dimetil-*N'*-(3-metilfenil)karbamid (**(122)**) trifluoretilezési reakciójában.

Vizsgálni kívántuk, hogy a 2,2,2-trifluoretiljodóniumsó (**(265)**) mennyiségének csökkentésével hogyan változik a céltermék – melléktermék arány. Ennek felfedezése érdekében 1,2; 1,05 és 1 ekvivalens jodóniumsó (**(265)**) bemérésével egy párhuzamos kísérletsorozatot indítottunk. A C-H aktiválási reakció katalizátora 7,5 mol% palládium(II)-acetát volt és adalékként a (**(265)**) jodóniumsó bemérése előtt 1 ekvivalens trifluorecetsavat tettünk a reakcióelegybe. A reakcióelegyek gázkromatográfiás analízise során megállapítottuk, hogy a trifluoretiljodóniumsó (**(265)**) mennyiségének csökkentésével érdekes módon megjelenik 2-4%-ban a (**(406)**) melléktermék, és 0-2%-ban a (**(122)**) kiindulási anyag. Ez szintén a palládiumkatalizátor aktivitásával magyarázható. Ha a reakció kezdeti szakaszában rendelkezésre áll az aktív katalizátor és a reagensfelesleg, akkor gyorsan keletkezik a termék, ellenkező esetben a katalizátor aktivitását veszti és megjelenik a melléktermék (**(406)**).

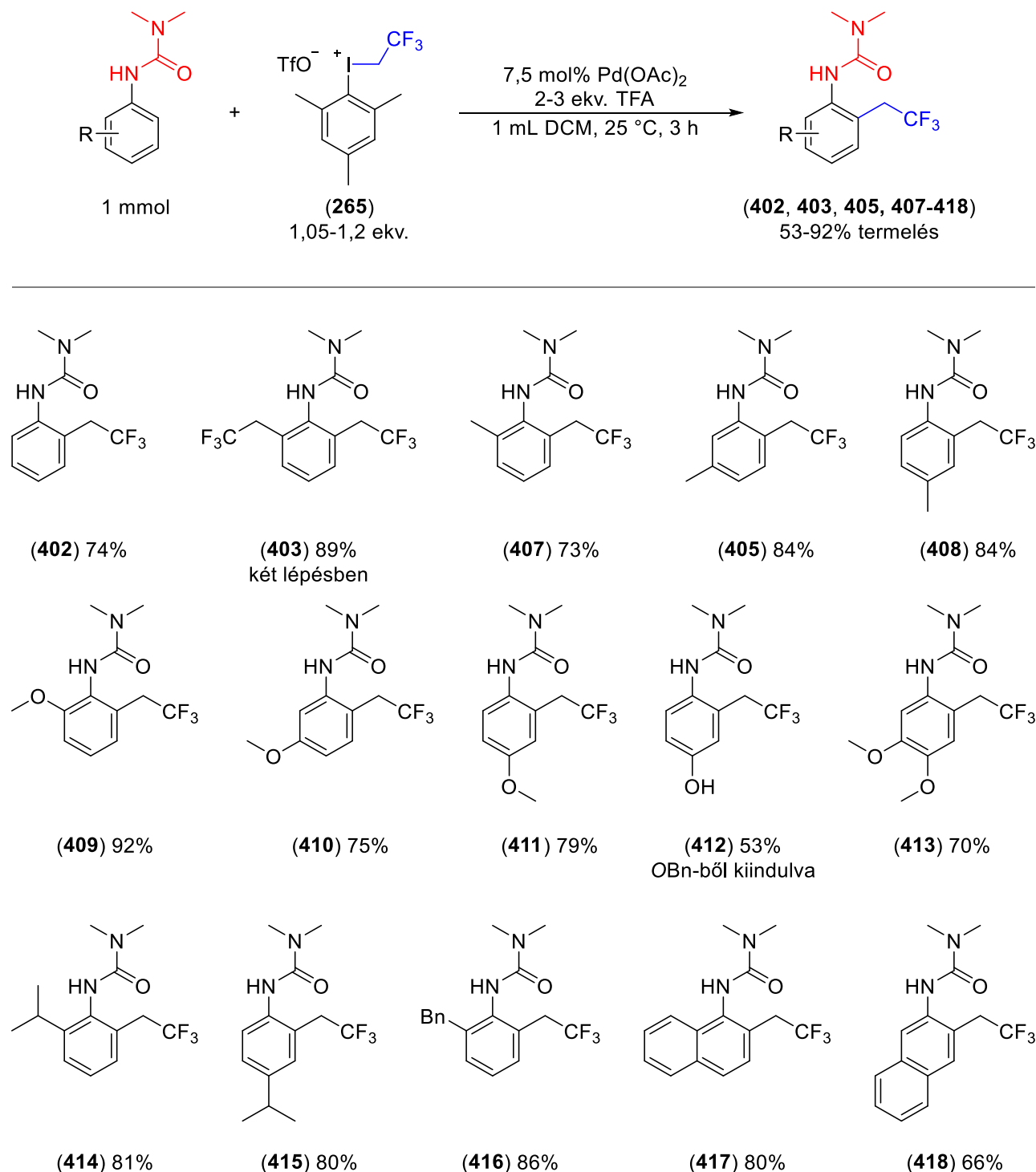
### 5.3.7. *N*-arilkarbamidok palládiumkatalizált *orto*-szelektív 2,2,2-trifluoretilezése

Az 1,1-dimetil-3-(3-metilfenil)karbamid (**(122)**) modellvegyülettel elvégzett optimalizálási kísérletek alapján számos hasznos információhoz jutottunk az aromás ureák regio szelektív trifluoretilezését illetően. Kísérletekkel alátámasztottuk, hogy a mezitil-(2,2,2-trifluoretil)jodónium-trifluormetánszulfonát só (**(265)**) diklórmetános oldatban könnyedén alkilezheti a karbamid szabad nitrogénjét. Megállapítottuk, hogy ez a mellékreakció feleslegben vett sav hozzáadásával visszaszorítható a 3 órás reakcióidő erejéig. A mellékreakció elkerülése érdekében minimalizálnunk kellett a palládiumkatalizált *orto*-trifluoretilezés reakcióidejét. Ezt úgy tudtuk elérni, hogy 7,5 mol% palládium(II)-acetát katalizátort, trifluorecetsavat és diklórmetán oldószert használtunk, majd utolsó komponensként az 1,2 ekvivalens mezitil-(2,2,2-trifluoretil)jodóniumsót (**(265)**) mértük be.

A kidolgozott módszert alkalmazva vizsgálni kívántuk a palládiumkatalizált kemoszelektív *orto*-helyzetű 2,2,2-trifluoretilezés kiterjeszthetőségét. Ennek érdekében különféleképpen szubsztituált *N*-arilureákat állítottunk elő és az irányított C-H aktiválási reakciónak vetettük alá. Vizsgáltuk elektronküldő-, elektronszívó- és nagy szterikus igényű funkciós csoportok hatását.

### 5.3.7.1. A trifluoretilezési reakció kiterjesztése elektrondús aromás ureákra

A kiterjesztheségi vizsgálatokat az elektrondús, elektronküldő funkciós csoportokkal szubsztituált *N,N*-dimetil-*N'*-arilkarbamidok *orto*-trifluoretilezésének vizsgálatával kezdtük meg (121. ábra).



121. ábra. Az elektronban gazdagabb aromás ureák palládiumkatalizált *orto*-trifluoretilezési reakciója.

Az optimalizálási kísérletsorozatokról nyert információkat felhasználva a reakciót 0,05 mmol méretről 1 mmol méretre növeltük, és a reakcióelegy koncentrációját 0,1 mmol/mL-ről 1 mmol/mL koncentrációra változtattuk. Egy üvegcsébe 7,5 mol% palládium(II)-acetát katalizátort, 1 mmol aromás ureát, 1 mL diklórmetán oldószert mértünk, majd hozzáadtunk 2-3 ekvivalens trifluorecetsavat. A reakcióelegyet 1 percig kevertettük, majd hozzáadtuk a feleslegben vett mezitil-(2,2,2-trifluoretil)jodónium-triflát sót (265). A korábbi tapasztalatokkal megegyező módon,



a kezdetben világosbarna homogén oldat a **(265)** jodóniumsó hozzáadását követően oldat felmelegedése közben gyorsan megfeketedett. A reakcióelegyet 3 órán keresztül szobahőmérsékleten kevertettük, majd mintát véve belőle, GC-MS technikát alkalmazva megállapítottuk a konverziót. Teljes konverzió esetén a reakcióelegyet feldolgoztuk. Etil-acetát hozzáadásával jelentősen kihígítottuk, majd telített nátrium-hidrogén-karbonát vizes oldatával és telített nátrium-klorid vizes oldatával extraháltuk. A szerves fázist kihevített magnézium-szulfáton szárítottuk majd az oldatot szárazra pároltuk. Az így kapott nyersterméket szilikagél állófázis és hexán – etil-acetát eluens felhasználásával oszlopkromatográfiás módszerrel tisztítottuk. A termék oldatait egyesítettük, majd bepároltuk, és a keletkező, jellemzően fehér szilárd anyagot szárítottuk. A szerkezetüket  $^1\text{H}$ ,  $^{19}\text{F}$ , és  $^{13}\text{C}$  NMR mérések segítségével határoztuk meg. Az előállított vegyületek olvadáspontját minden esetben több párhuzamos mérés alapján adtuk meg. A termékek MS (EI) fragmentációját, valamint ESI-HRMS technika segítségével pontos tömegüket is meghatároztuk, és a trifluoretilezett termékek infravörös spektrumait felvettük. Az aromás karbamidok szintézisét és trifluoretilezését KOVÁCS Szabolcossal (PhD) közösen végeztük.

Mint már az acetanilidnél **(103)** és a *para*-szubsztituált acetanilideknél is láttuk (ld. 5.3.7 fejezet), a nagy reagensfelesleg jelenléte kedvezőtlen a kétszeres *orto*-C-H trifluoretilezés megjelenése miatt, ezért 1,05 ekvivalens **(265)** jodóniumsót alkalmaztunk. Az *N,N*-dimetil-*N'*-fenilkarbamid **(400)** palládiumkatalizált trifluoretilezését 2 ekvivalens trifluorecetsav és 1,05 ekvivalens mezitil-(2,2,2-trifluoretil)jodónium-triflát **(265)** felhasználásával végeztük. A reakcióelegyből az *orto*-trifluoretilezett terméket **(402)** 74% termeléssel tudtuk kinyerni, melyet egy újabb palládiumkatalizált trifluoretilezési reakcióba vittünk, és így a 2,6-bisz(trifluoretil)-karbamid analóghoz **(403)** jutottunk 89% termelés mellett. Vizsgáltuk *orto*-, *meta*- és *para*-metil-szubsztituált *N,N*-dimetil-*N'*-fenilkarbamid trifluoretilezési reakcióját. Megállapítottuk, hogy 2 ekvivalens trifluorecetsav és 1,2 ekvivalens **(265)** jodóniumsó használata mellett az *orto*-metil- **(407)** 73%, míg a *meta*-metil- **(405)** és a *para*-metilszármazék **(408)** 84-84% termeléssel képződött. A sorozatban az 1,1-dimetil-3-(2-metil-6-(2,2,2-trifluoretil)fenil)urea **(407)** alacsonyabb termelésértéke meglepő volt számunkra, mely mögött kezdetben sztérikus okokat sejtettünk. Az optimalizálási reakció során az *N,N*-dimetil-*N'*-(3-metilfenil)karbamid **(122)** átalakíthatóságát részletesen vizsgáltuk és megállapítottuk, hogy 3 óra után szelektíven, 100% konverzió mellett képződik az *orto*-trifluoretilezett céltermék. Ennek ellenére a feldolgozás és az oszlopkromatográfiás tisztítás után csak 84% **(405)** terméket izoláltunk. Ez a karbamidok bomlékonyságával magyarázható. A metilszármazékokhoz hasonlóan vizsgáltuk az *orto*-, *meta*- és *para*-metoxi-származék palládiumkatalizált trifluoretilezésének hatékonyságát is. A 3-(2-metoxifenil)-1,1-dimetilurea trifluoretilezésénél **(409)** a metilanalóggal **(407)** ellentétben 3 ekvivalens trifluorecetsavat és 1,2 ekvivalens mezitil-(2,2,2-trifluoretil)jodónium-triflát sót **(265)** alkalmaztunk, mely így 92% termelést eredményezett. 2 ekvivalens sav felhasználásával végezve a reakciót a *meta*-metoxi-származékot **(410)** alacsonyabb, 75%-kal izoláltuk, míg a *para*-metoxi vegyület **(411)** 79% termeléssel állt elő. Kísérletet tettünk a *O*-benzil-védett 3-(4-hidroxi-2-(2,2,2-trifluoretil)fenil)-1,1-dimetilkarbamid trifluoretilezésére is. A reakciót elvégezve azt tapasztaltuk, hogy az aromás gyűrű regioszelektív trifluoretilezése megtörtént, de a reakció során az erősen savas közegben a benzil védőcsoport lehasadt és a reakcióelegy feldolgozását követően a debenzilezett, szabad OH csoporttal

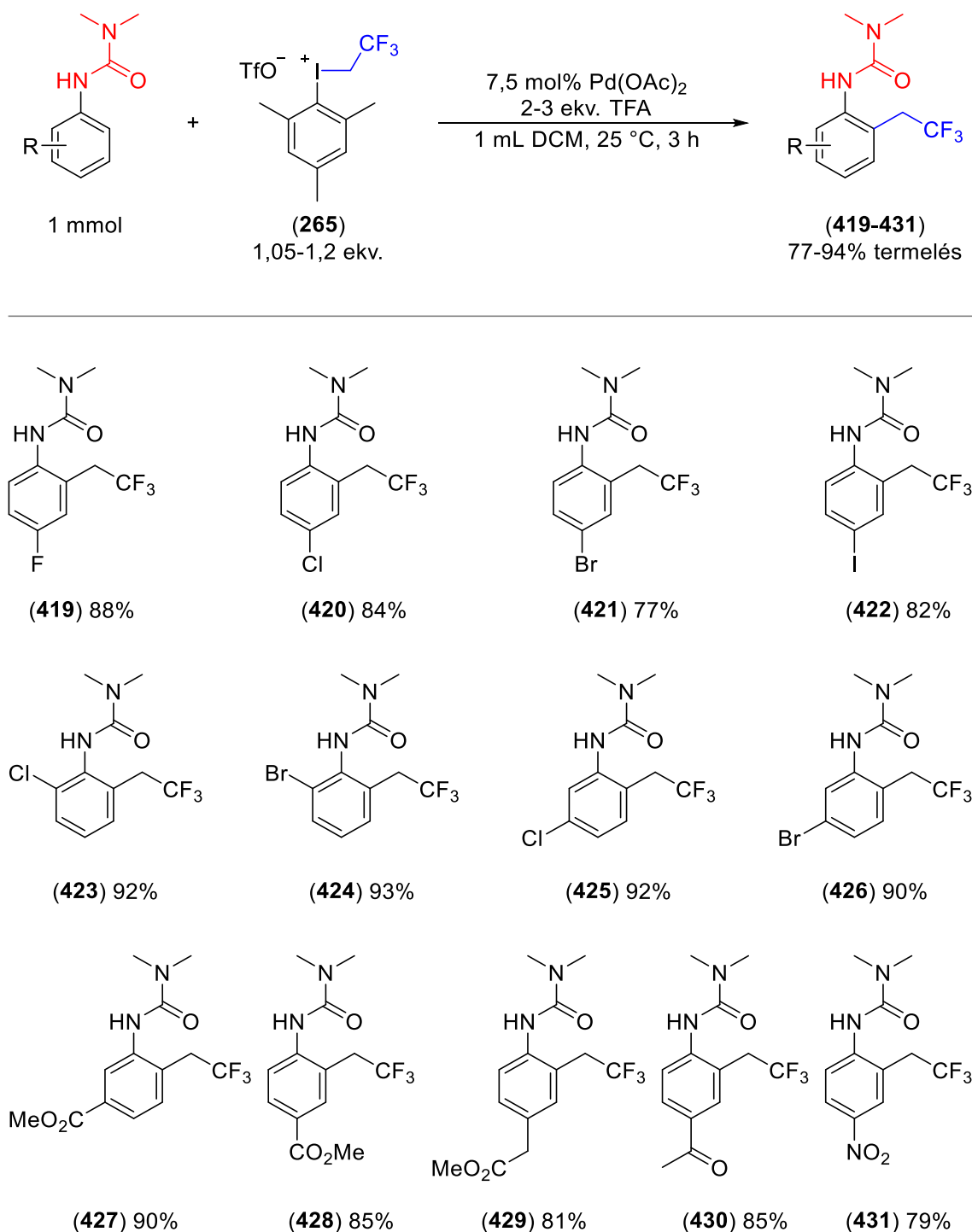
rendelkező trifluoretilezett vegyületet (**412**) kaptuk meg. Az izolálást követően 53% termelést jegyeztünk fel. Az elektronküldő metoxicsoportok számának növelésével a termelés lecsökkent. A könnyen oxidálható *N,N*-dimetil-*N'*-(4,5-dimetoxi-2-(2,2,2-trifluoretil)fenil)karbamidot (**413**) 70%-kal sikerült tisztítás után megkapni. 2 ekvivalens trifluorecetsav és 1,2 ekvivalens jódóniumsó (**265**) alkalmazása mellett a nagy térigényű *orto*-izopropil-származék (**414**) 81% termeléssel állt elő. A *para*-izopropil analógot 1,05 ekvivalens 2,2,2-trifluoretiljódóniumsó felhasználásával vittük palládiumkatalizált reakcióba. A reakcióelegyet megbontva és feldolgozva, majd a nyersterméket oszlopkromatográfiás módszerrel tisztítva 80% termeléssel kaptuk a (**415**) monotrifluoretilezett vegyületet. Vizsgáltuk az *orto*-benzil jelenlétében az aromás karbamid átalakíthatóságát 3 ekvivalens trifluorecetsav mellett, melynek trifluoretilezése bomlási reakció nélkül, kiválóan, 86% termeléssel ment végbe. Az 1,1-dimetil-3-(2-(2,2,2-trifluoretil)naft-1-il)urea (**417**) és 1,1-dimetil-3-(3-(2,2,2-trifluoretil)naft-2-il)urea (**418**) példáján bemutattuk, hogy kondenzált gyűrűs aromás vegyületek regioszelektív trifluoretilezése is megvalósítható, esetükben 80% és 66% termeléssel.

#### 5.3.7.2. Elektronhiányosabb aromás ureák 2,2,2-trifluoretilezése

Az elektronban gazdagabb aromás karbamidok palládiumkatalizált trifluoretilezését tanulmányozva megállapítottuk, hogy a reakció az elektrondús acetanilidekhez hasonlóan jól kiterjeszthető (lsd. 5.2.11.1 fejezet). A reakció során elsősorban a bomlási reakciók jelentettek problémát, a termelések 53-92% között alakultak. A teljesebb kép és az értelmezhetőség érdekében célunk volt az elektronhiányosabb aromás karbamidok vizsgálata is. A célkitűzésünk teljesítéséhez a korábbiakhoz hasonlóan *N,N*-dimetil-*N'*-arilkarbamid származékokkal végeztünk el palládiumkatalizált *orto*-trifluoretilezési reakciót (123. ábra).

A halogénekkal kezdve a sort megvalósítottuk fluor-, klór-, bróm- és jódszármazékok közvetlen trifluoretilezését. A *para*-szubsztituált analógok reakciójában 2 ekvivalens TFA-t használtunk, és a kétszeres C-H funkcionálisítás útján keletkező bisz-trifluoretilezést elkerülendő 1,05 ekvivalens (**265**) mezitil-(2,2,2-trifluoretil)jódónium-trifluormetánszulfonáttal reagáltattuk a kiindulási halogénezett aromás vegyületeket. A termelések mind a fluor-, klór-, bróm- és jódszármazékok esetén hasonlóan adódtak, rendre (**419**) 88%, (**420**) 84%, (**421**) 77% és (**422**) 82% termelés mellett voltak izolálhatók. Az *orto*-halogénnel rendelkező *N,N*-dimetil-*N'*-arilkarbamidok csökkent reaktivitást mutattak az alkilezési reakció során 1-2 ekvivalens TFA jelenlétében. A sav mennyiségét 3 ekvivalensre növelve, mind az *o*-klorid (**423**), mind a *o*-bromid (**424**) aromás magban trifluoretileződött urea 92% és 93% termeléssel állt elő. Ehhez hasonlóan, megvalósítottuk az *N,N*-dimetil-*N'*-(3-klórfenil)- és az *N,N*-dimetil-*N'*-(3-brómfenil)karbamid trifluoretilezését is a standard reakciókörülmények között. A reakcióelegy feldolgozása és az oszlopkromatográfiás tisztítás során sem ütköztünk problémába, így a (**425**) és (**426**) vegyületek termelése is kiválóak lettek. Vizsgáltuk az elektronszívó észter funkció jelenlétének hatását, így palládiumkatalizált trifluoretilezési reakcióba vittük a metil-3-(3,3-dimetilureido)benzoátot, a metil-4-(3,3-dimetilureido)benzoátot és a metil-2-(4-(3,3-dimetilureido)fenil)acetátot. Amíg a (**427**) *meta*-szubsztituált termék 90% termeléssel állt elő, úgy a (**428**, **429**) *para*-szubsztituált származékoknál alacsonyabb 85% és 81% termelést állapítottunk meg. A C-H aktiválás útján véghez vitt közvetlen

trifluoretilezési eljárásban sikerrel alakítottuk át az erősen elektronszívó 4-acil és 4-nitro aromás ureákat (**430**, **431**), melyek termelése rendre 85% és 79% lett. Összeségében tehát elmondható, hogy a halogén, észter, keto és nitro funkciós csoportok jelenlétében az aromás karbamidok palládiumkatalizált *ortho*-trifluoretilezése nagyon jó és kiváló termeléssel valósítható meg.

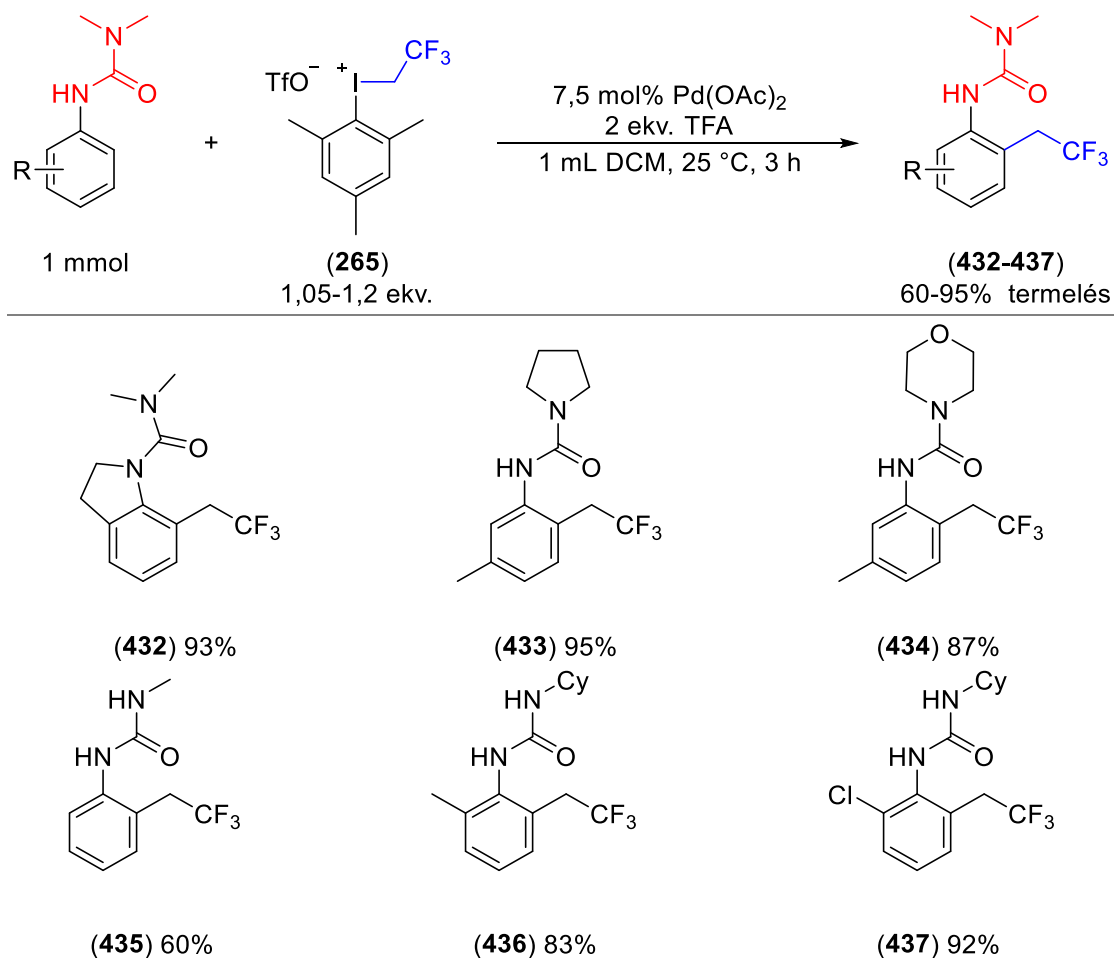


122. ábra. Az elektronszegényebb aromás ureák palládiumkatalizált *ortho*-trifluoretilezési reakciója.

### 5.3.7.3. A karbamid irányító csoport szerkezetének hatása

Kutatásunk során megvizsgáltuk *N,N*-dimetil-*N'*-arilureák átalakíthatóságát a palládiumkatalizált trifluoretilezési reakcióban. Megállapítottuk, hogy az elektronszívó és elektronszívó funkciós csoportok jelenlétében jó és kiváló termelésekkel juthatunk a kívánt vegyületekhez. Az aromás rendszer szubsztitúciós mintázatának hatásvizsgálatán túl célunk volt a karbamid irányító csoport szerkezetének változtatása is. Vizsgálni kívántuk gyűrűs és alifás oldalláncok jelenlétében is az irányított C-H aktiválást és a trifluoretilezést (123. ábra).

Ennek tanulmányozása érdekében előállítottunk hat aromás karbamid-származékot. Az aromás gyűrűhöz kapcsolódó nitrogént gyűrűbe zárva a heterociklusos *N,N*-dimetil-indolinkarboxamidhoz juthatunk, melynek palládiumkatalizált trifluoretilezésével kiváló, 93% termeléssel kaptuk a **(432)** célterméket. Ehhez hasonlóan, a karbamid távolabbi nitrogénjén egy öttagú alifás gyűrű kialakítása szintén nem jelent gátat a C-H aktiválás szempontjából, a trifluoretilezett **(433)** terméket 95% termeléssel kaptuk meg. A hattagú gyűrűs *N*-(*m*-tolil)morfolin-4-karboxamid palládiumkatalizált C-H aktiválása könnyedén ment végbe, a kiváló oldhatósággal rendelkező **(434)** származékot 87% termeléssel nyertük ki. Az aromástól távolabbi nitrogénen egy N-H kötést meghagyva a karbamidszármazék tulajdonságai jelentősen megváltoznak. Az *N*-fenil-*N'*-metilkarbamid a trifluoretilezési reakciója során bomlékonyabbnak bizonyult társainál, így a **(435)** célvegyületet 60% termeléssel tudtuk izolálni. Az *N*-ciklohexil-*N'*-(2-metilfenil)urea és az *N*-ciklohexil-*N'*-(2-klórfenil)urea aromás magban történő trifluoretilezése könnyedén végbement, a rosszul oldódó **(436, 437)** termékekhez 83% és 92%-kal jutottunk.



123. ábra. A karbamid irányító csoport szerkezetének hatása a palládiumkatalizált *ortho*-trifluoretilezési reakcióra.

### 5.3.8. A palládiumkatalizált 2,2,2-trifluoretilezés feltételezett mechanizmusa

Kutatómunkánk során megállapítottuk, hogy a karbamidok kiválóan alkalmazhatók irányító csoportként a palládiumkatalizált C-H aktiválásban. A felfedezést követően széleskörűen vizsgáltuk alkalmazhatóságukat az *orto*-szelektív 2,2,2-trifluoretilezési reakcióban. Az optimalizálás során megállapítottuk, hogy a **(265)** mezitil-(2,2,2-trifluoretil)jodóniumsó a karbamid csoport nitrogénjét alkilezheti, melyre megoldást találtunk a trifluorecetsav mennyiségének növelésével és a megfelelő beadagolási sorrend választásával. A kemoszелеktív, közvetlen palládiumkatalizált *orto*-trifluoretilezési eljárást számos elektronban gazdag és elektronhiányos aromás karbamidra kiterjesztettünk, melyre korábban nem volt példa az irodalomban. Az elért eredményeinket az *Advanced Synthesis & Catalysis* (Wiley) című szaklapban publikáltuk.<sup>736</sup>

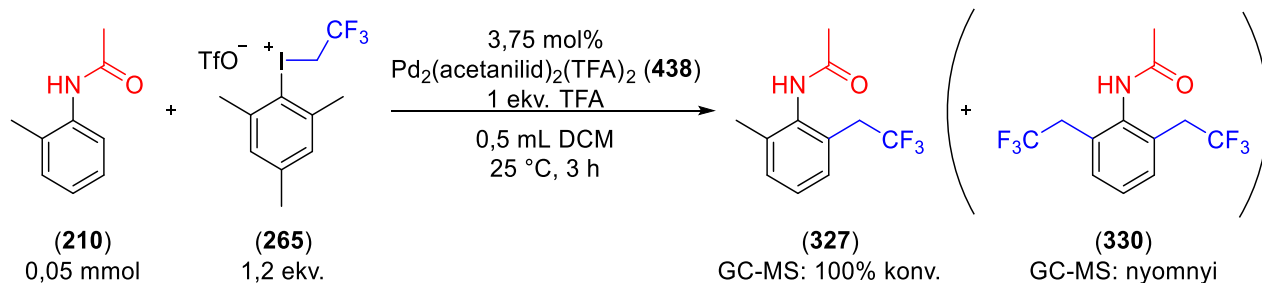
A kísérletek elvégzése és a felhalmozódott tapasztalatok alapján javaslatot tettünk a palládiumkatalizált C-H aktiválás és a trifluoretilezési reakció mechanizmusára. A lehetséges elemi lépések kvantumkémiai feltérképezése érdekében STIRLING András kutatócsoportjával működünk együtt. A munka során DFT számításokat végeztek és összehasonlították az egymagvú palládiumkomplexen és a kétmagvú palládiumkomplexen keresztül végbemenő C-H aktiválás és trifluoretilezés energetikáját.<sup>736</sup> A számítási eredményeket BIHARI Tamás doktori disszertációjában (2017) részletesen ismertette, így ezen fejezetben csak röviden és általánosan ismertetem téziseinket.

A C-H aktiválási reakció kísérleti vizsgálata során megállapítottuk, hogy 2-metilacetanilidből **(210)** palládium(II)-acetát és trifluorecetsav jelenlétében a sárga színű **(331)** palládiumkomplex keletkezik (ld. 5.2.10 fejezet). Megállapítottuk, hogy ugyanilyen reakciókörülmények mellett *N,N*-dimetil-*N'*-fenilkarbamidból szintén képződik az *orto*-palladált **(401)** vegyület. A sárga kristály röntgendiffrakciós mérése alátámasztotta feltételezésünket, miszerint kétmagvú palládiumkomplex keletkezett (ld. 5.3 fejezet).

A szintetizált kétmagvú palládiumkomplexszekkel a sztöchiometrikus kísérleteket elvégezve megállapítottuk, hogy akár alacsony hőmérsékleten is készségesen reagálnak elektrofilekkel (ld. 29. ábra, és 92. ábra), így szobahőmérsékleten mezitil-(2,2,2-trifluoretil)jodónium-trifláttal **(265)** reagáltatva pillanatszerű átalakulásban kapjuk a trifluoretilezett terméket (ld. 119. ábra). A kvantumkémiai számítások alátámasztották feltételezéseinket, a kétmagvú palládiumkomplexek jelenlétében egy alacsonyabb energiájú reakcióúthoz juthatunk.

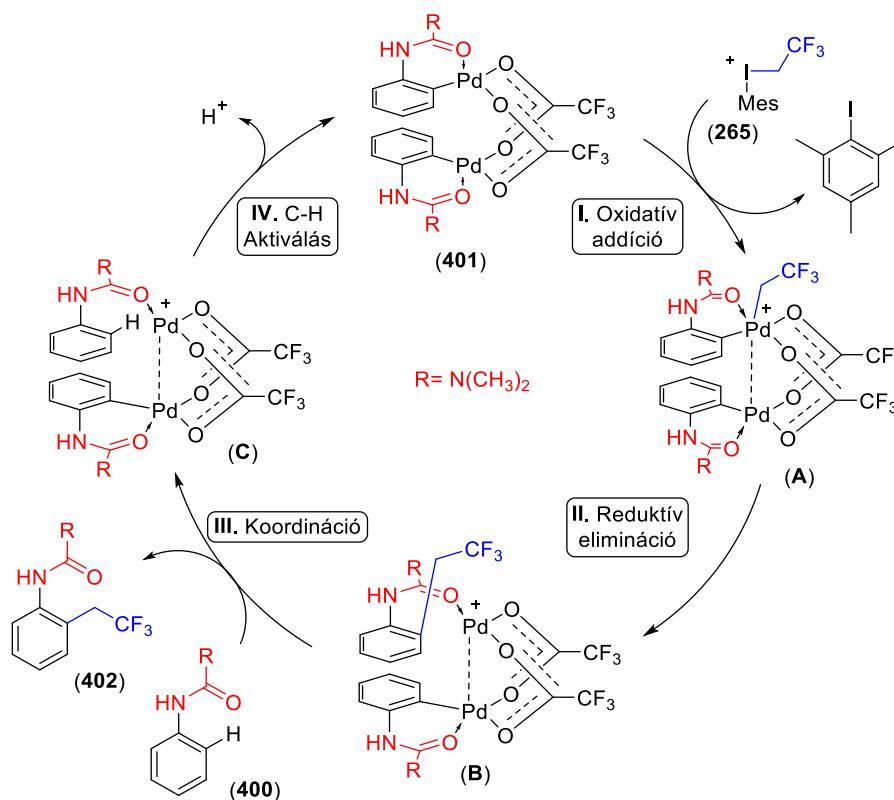
Az acetanilidek palládiumkatalizált trifluoretilezése során alkalmazott körülményeket kiterjesztve vizsgáltuk a Pd-komplexek szerepét. Ennek megfelelően acetanilidből **(103)**, palládium(II)-acetátból és trifluorecetsavból előállított **(438)** kétmagvú palládiumkomplexet katalizátorként használtuk fel. Ennek kivitelezéséhez 0,05 mmol méretben 2-metilacetanilidet **(210)** 1,2 ekvivalens mezitil-(2,2,2-trifluoretil)jodónium-trifluormetánszulfonáttal **(265)** és 3,75 mol% (ez 7,5 mol% palládiumtartalmat jelent) acetanilid-Pd-komplexszel **(438)** mértük össze (124. ábra). A diklórmétános oldathoz 1 ekvivalens trifluorecetsavat adtunk és szobahőmérsékleten 3 órán át kevertettük, majd mintát vettünk a reakcióelegyből GC-MS analízis céljából. Az oldat a várakozásainknak megfelelően gyorsan megfeketedett. A GC-MS mérések kiértékelésével megállapítottuk, hogy a reakció során a kiindulási anyag, a 2-metilacetanilid **(210)** teljes mértékben elfogyott, és képződött a 2-metil-6-(2,2,2-trifluoretil)acetanilid **(327)**.

A tömegspektrumokat alaposan tanulmányozva megállapítottuk, hogy a katalizátorként használt (438) Pd-komplexből acetanilid (103) és mono-trifluoretilezett acetanilid (326) nem keletkezett, de a bisztrifluoretilezett származék (330) nyomokban kimutatható volt. Ezzel a kísérlettel egyszerűen alátámasztottuk, hogy az izolált kétmagvú palládiumkomplexek részt vehetnek a katalitikus trifluoretilezési reakcióban.



124. ábra. A kétmagvú palládiumkomplex mint a C-H aktiválás katalizátora.

A kísérleti tapasztalatok és az irodalmi átalakítások alapján egy mechanizmusjavaslattal álltunk elő. A mechanizmus első lépéseként palládium(II)-acetát és trifluorecetsav jelenlétében egy kétmagvú palládiumkomplex képződik (401), mely a jodóniumsóval (265) oxidatív addíciós lépésben reagálva egy ionos Pd(III)-Pd(III) (vagy esetleg egy Pd(II)-Pd(IV)) intermediert képez (A). A komplex szobahőmérsékleten redukzív eliminációs lépésben gyorsan elbomolva szolgáltatja a terméket (402), és az így keletkezett erősen elektronhiányos koordinatíván telítetlen (B) vegyülethez koordinálódik a kiindulási vegyület irányító csoportja és a (C) kétmagvú komplexen az irányított *orto*-palladálással megvalósul a C-H kötés hasítása és a keletkező kétmagvú Pd(II)-Pd(II)-komplex (401) megjelenésével a ciklus újraindul.



125. ábra. A trifluoretilezési reakció feltételezett mechanizmusa. R = N(CH<sub>3</sub>)<sub>2</sub>.

#### 5.4. Aril-(fluoralkenil)jodóniumsók felhasználása C-H aktiválásban

Kutatómunkánk során előállítottunk 2,2,2-trifluoretil-, 2,2,2,3,3-pentafluopropil- és egyéb 1*H*,1*H*-fluoralkiljodóniumsókat (ld. 5.1.1 és 5.1.2 fejezet), valamint vizsgáltuk alkalmazhatóságukat palládiumkatalizált C-H aktiválásban (ld. 5.2 és 5.3 fejezet). Az 1*H*,1*H*-fluoralkiljodóniumsók nátrium-hidrid erős bázissal történő kezelésével fluoralkeniljodóniumsókhoz jutottunk (82. ábra). Aril-(2,2,2,3,3-pentafluopropil)jodónium-triflátokból jó termelés mellett valósítottuk meg aril-(tetrafluorpropenil)jodónium-triflátok szintézisét (83. ábra). Az irodalmi reakciókat tanulmányozva már korábban megállapítottuk, hogy az alkenil-ariljodóniumsók szintetikus alkalmazhatósága szűk (ld. 4.4.2 fejezet), és aromás vegyületek C-H aktiválásának útján megvalósított közvetlen alkenilezési reakcióra nem találunk példát. Az aromás gyűrűhöz kapcsolódó tetrafluorpropenil-csoport kialakítására több módszer is adódik,<sup>737-748</sup> azonban csak egy példát találhatunk a közvetlen bevitelére, egy keresztkapcsolási reakció tekintetében.<sup>749</sup> Az irodalmi átalakítások ismeretében célul tűztük ki aromás vegyületek palládiumkatalizált, irányított, közvetlen alkenilezési reakciójának vizsgálatát.

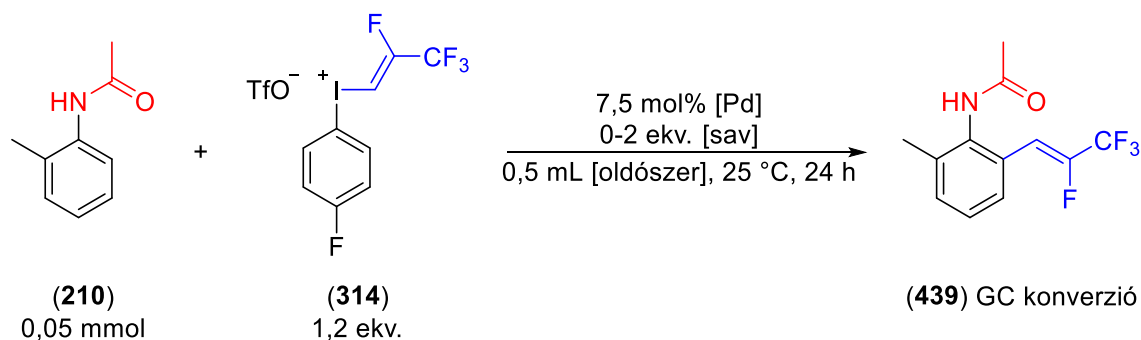
Kísérleteinket ezúttal is a reakciókörülmények alapos tanulmányozásával kezdtük meg. Részletesen vizsgáltuk az oldószer, a hőmérséklet, a palládiumkatalizátor minőségének és mennyiségének hatását, az adalékok és főként a savak minőségének és mennyiségének hatását, illetve vizsgáltuk a jodóniumsó aromás részletének hatását és annak mennyiségfüggését is. Az optimalizálási kísérletek elvégzésében SZEMES András (BSc szakdolgozat 2018) segédkezett. A következőkben bemutatott eredmények aktív kutatás tárgyát képezik, így még eredményeink nem lettek publikálva.

Az acetanilidek és az aromás karbamidok palládiumkatalizált közvetlen *orto*-trifluoretilezési reakcióknál részletesen megismertük a C-H aktiváláshoz szükséges reakciókörülményeket. Az elvégzett számos kísérlet alapján a tetrafluorpropenilezési reakció modellvegyületeként ismét a 2-metilacetanilidet (**210**) választottuk. A választás elsősorban azon alapult, hogy a vegyület közvetlenül nem reagált el jodóniumsókkal és nem bomlott el az alkalmazott reakciókörülmények között. Az *orto*-metil jelenlétével az optimalizáció során nem kell tartanunk a kétszeres C-H aktiválás lehetőségétől és a bisz-funkcionalizálástól.

A számos elvégzett kísérlet eredményeit a következő táblázat hivatott összefoglalni (16. táblázat). Az optimalizálás során 0,05 mmol méretben hajtottuk végre a reakciókat. 2-metilacetanilidet (**210**) 7,5 mol% palládium(II)-acetátot, 2 ekvivalens trifluorecetsavat és 4-fluorfenil-(2,3,3,3-tetrafluorprop-1-en-1-il)jodónium-triflát (**314**) sőt mértünk össze, majd 0,5 mL oldószert adtunk hozzá és az oldatot 1 napig kevertettük. A reakcióelegyet feldolgozás nélkül GC-MS technika segítségével analizáltuk és a 2-metilacetanilid (**210**) tetrafluorpropenilezésére nézve adtuk meg a konverziót.

A kísérletek eredményei nagyban hasonlítottak a palládiumkatalizált 2,2,2-trifluoretilezési reakciók során tapasztaltakéhoz. Megállapítottuk, hogy dimetil-szulfoxid és metanol jelenlétében nem juthatunk az *orto*-tetrafluorpropenilezett 2-metilacetanilidhez (**210**) (16. táblázat 1-2. sor). A tetrafluorpropenilezési reakciót toluolban végezve 85% konverziót állapítottunk meg, a kiindulási anyag visszamaradt a reakcióelegyben (16. táblázat 3. sor). A reakcióelegyből 1 nap után mintát véve és azt GC-MS technikával vizsgálva megállapítottuk, hogy 1,2-diklóretánt, kloroformot vagy diklórmétán oldószert alkalmazva a kiindulási vegyület teljes mértékben elfogyott és képződött a várt (**439**) termék 94-97% konverzióval (16. táblázat, 4-6. sor), azonban nyomnyi szennyezőként egy

melléktermék is megjelent. A tömegspektrum kiértékelésével megállapítottuk, hogy a vegyület feltehetően az *orto*-(4-fluorfenilezett) 2-metilacetanilid, tehát a **(314)** jodóniumsó a C-H aktiválás során nem alkenilezőszerként viselkedett, hanem arilezés történt. Mivel a halogénezett oldószerekben a reakció nagyon hasonlóan ment végbe a további kísérletekben diklórmétánt alkalmaztunk. A reakciót 7,5 mol% palládium(II)-trifluoracetát jelenlétében elvégezve a konverzió csökkenését tapasztaltuk (16. táblázat 7. sor), míg ha palládium(II)-kloridot alkalmaztuk, úgy nem történt átalakulás. A 2-metilacetanilid (**(210)**) teljes mértékben változatlan formában megmaradt a katalizátor hozzáadása nélkül. A regioszelektív palládium(II)-acetát katalizált tetrafluorpropenilezési reakcióban a trifluorecetsav mennyiségét 2 ekvivalensről 1 vagy 0,5 ekvivalensre csökkentve a konverzió is lecsökkent 90%-ról és 80%-ra (16. táblázat, 10-11. sor), míg sav nélkül végezve a kísérletet csak 46% konverziót állapítottunk meg (16. táblázat 12. sor). A trifluorecetsavat ezúttal sem tudtunk helyettesíteni más ásványi vagy szerves savakkal, ecetsavban 39% míg a Lewis-savas bór-trifluorid-éterát esetén 12% konverziót tapasztaltunk.



#	Oldószer	[Pd]	Sav	Sav / mol%	(439) Hasznos konverzió %
1	DMSO	Pd(OAc) <sub>2</sub>	TFA	200	0
2	MeOH	Pd(OAc) <sub>2</sub>	TFA	200	8
3	Toluol	Pd(OAc) <sub>2</sub>	TFA	200	85
4	DCE	Pd(OAc) <sub>2</sub>	TFA	200	94
5	HCCl <sub>3</sub>	Pd(OAc) <sub>2</sub>	TFA	200	97
6	DCM	Pd(OAc) <sub>2</sub>	TFA	200	96
7	DCM	Pd(TFA) <sub>2</sub>	TFA	200	76
8	DCM	PdCl <sub>2</sub>	TFA	200	0
9	DCM	-	TFA	200	0
10	DCM	Pd(OAc) <sub>2</sub>	TFA	100	90
11	DCM	Pd(OAc) <sub>2</sub>	TFA	50	80
12	DCM	Pd(OAc) <sub>2</sub>	-	-	46
13	DCM	Pd(OAc) <sub>2</sub>	AcOH	200	39
14	DCM	Pd(OAc) <sub>2</sub>	BF <sub>3</sub> •Et <sub>2</sub> O	200	12

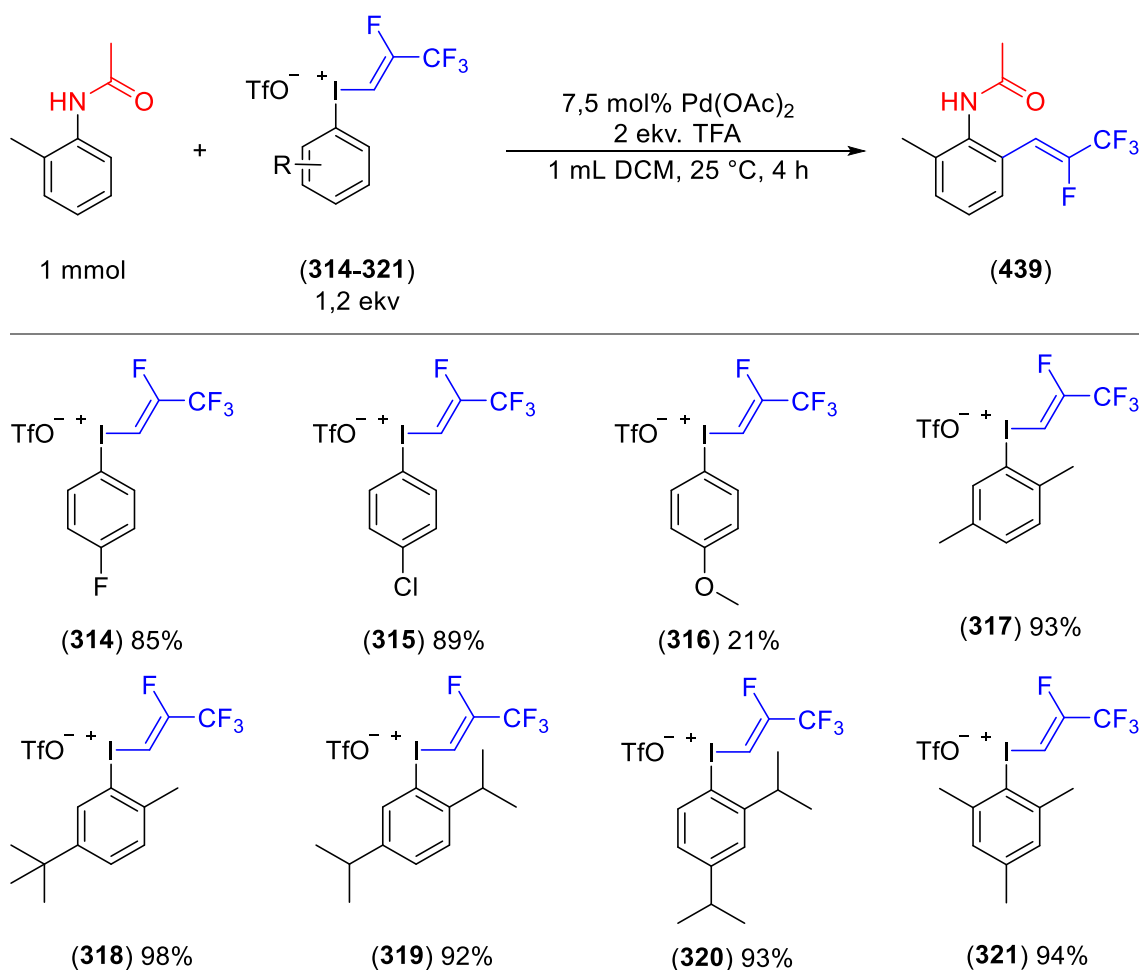
16. táblázat. 2-metilacetanilid (**(210)**) palládiumkatalizált közvetlen tetrafluorpropenilezési reakciójának optimalizálása.

Az optimalizálási kísérletek alapján megállapítottuk, hogy a mezitil-(2,2,2-trifluoretil)-jodónium-trifláthoz (**(265)**) képest a 4-fluorfenil-(2,3,3,3-tetrafluorprop-1-en-1-il)jodónium-triflát só (**(314)**) jóval stabilabb, és a reakciók során elmaradt a heves melegedés is. A stabilitás növekedésével együtt járt a reaktivitás csökkenése, így az átalakításokat szobahőmérsékleten végezve hosszabb reakcióidőre volt szükség. A C-H aktiválásban kiválóan alkalmazható katalizátorként 7,5 mol% palládium(II)-acetát 2 ekvivalens trifluorecetsav jelenlétében. A reakció során melléktermék



keletkezését tapasztaltuk, 2-5%-ban az *orto*-arilezett 2-metilacetanilid képződött, amely a **(314)** jodóniumsó a diariljodóniumsókhoz hasonlítható reaktivitásával van összefüggésben.

A 4-fluorfenil-(tetrafluorpropenil)jodónium-triflúrat **(314)** végrehajtott optimalizálási kísérletsorozat alapján vizsgálni kívántuk a jodóniumsó aromás részletének hatását, így a korábban előállított aril-(tetrafluorpropenil)jodónium-triflúrat sókat felhasználtuk. Ezen a ponton úgy véltük, hogy érdemes a reakció méretnövelését végrehajtani, és így az esetleges kis mennyiségben keletkező melléktermékek szerkezetét meghatározni. Ennek megvalósítása érdekében 1 mmol méretben hajtottuk végre a tetrafluorpropenilezési reakciót (126. ábra).



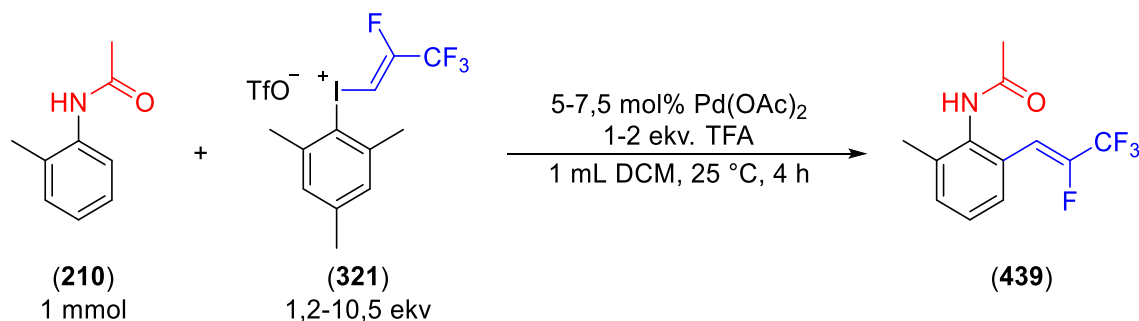
126. ábra. 2-metilacetanilid (**(210)**) *orto*-helyzetű tetrafluorpropenilezése nem-szimmetrikus aril-(tetrafluorpropenil)jodónium-triflúratok felhasználásával.

A kísérletek során 2-metilacetanilidet (**(210)**) mértünk össze 7,5 mol% palládium(II)-acetát katalizátorral és 1,2 ekvivalens aril-(tetrafluorpropenil)jodónium-triflúrmétánszulfonát sóval. A szilárd anyagokhoz diklórmétán oldószert adtunk és kevertetés közben azonnal hozzámértünk 2 ekvivalens trifluoecetsavat. A reakcióelegy kezdetben világosbarna színű volt majd lassan megfeketedett. Az oldatot 4 órán keresztül kevertettük, majd mintát vettünk belőle és megkezdjük a feldolgozási műveleteket, mely minden esetben extrakciót és oszlopkromatográfiás tisztítást jelentett. A keletkező **(439)** terméket <sup>1</sup>H és <sup>19</sup>F NMR spektroszkópiával vizsgáltuk.

A 4-fluorfenil-(tetrafluorpropenil)jodónium-triflúrat só **(314)** alkalmazása esetén ugyan teljes konverziót állapítottunk meg a reakcióelegy GC-MS technikával történő analízise során, mégis a tisztítást követően a tetrafluorpropenilezett 2-metilacetanilidet (**(439)**) 85% termelés mellett izoláltuk.

A 4-klór-fenil-(tetrafluorpropenil)jodónium-triflát **(315)** használata mellett 89% termelés adódott, de a **(439)** terméket NMR, GC-MS és GC-FID technikával vizsgálva megállapítottuk hogy 3-5%-ban szennyezett. A 4-metoxi-(tetrafluorpropenil)jodónium-triflát **(316)** só használatával mindösszesen 21% termelés volt elérhető. Vizsgáltuk az 2,5-diszubsztituált aril, így a 2,5-dimetilfenil- **(317)**, 2-metil-5-*terc*-butilfenil- **(318)**, és a 2,5-diizopropilfenil-(tetrafluorpropenil)jodónium-triflát sók **(319)** teljesítőképességét is. A kísérleteket elvégezve kiváló, rendre 93%, 98% és 92% termeléseket értünk el. A termékek analízise során megállapítottuk, hogy a **(317)** dimetil származék esetén, hasonlóan a **(315)** 4-klór-fenil származékhoz, 3-5% szennyező maradt a termékben, míg a többi esetben tiszta termékhez jutottunk. A keletkezett melléktermék szerkezetének meghatározása még a további vizsgálatok tárgyát képezi. Ezekén túl, megvalósítottuk a palládiumkatalizált regio szelektív tetrafluorpropenilezést 2,4-diizopropilfenil-(tetrafluorpropenil)jodónium-triflát **(320)** és mezitil-(tetrafluorpropenil)jodónium-triflát **(321)** sóval is, melyek sorban 93% és 94% termeléssel adták a várt **(439)** terméket.

A kísérletsorozattal megállapítottuk, hogy a nagyobb sztérikus zsúfoltsággal rendelkező jodóniumsók, így a 2,5-diizopropilfenil- (**319**), 2,4-diizopropilfenil (**320**), mezitil- (**321**) és 2-metil-5-*terc*-butilfenil-(tetrafluorpropenil)jodónium-triflát sók (**318**) esetén hatékonyabban tudtuk megvalósítani a 2-metilacetanilid (**210**) aromás gyűrűjének palládiumkatalizált *orto*-funktionalizálását. Mindazonáltal a további kísérletekhez 20-50 grammos mennyiségben volt szükségünk az aril-(tetrafluorpropenil)jodónium-triflát sóra, így figyelembe véve a több napos szintézisüket és a termeléseiket (ld 5.1.3 fejezet), a legmegfelelőbbnek a mezitil-(tetrafluorpropenil)jodónium-triflát (**321**) só alkalmazását láttuk.



#	TFA / ekv.	Pd(OAc) <sub>2</sub> / mol%	Jodóniumsó (321) / ekv.	Termelés %
1	2	7,5	1,2	94
2	2	5	1,2	75
3	2	5	1,05	71
4	1	5	1,2	73

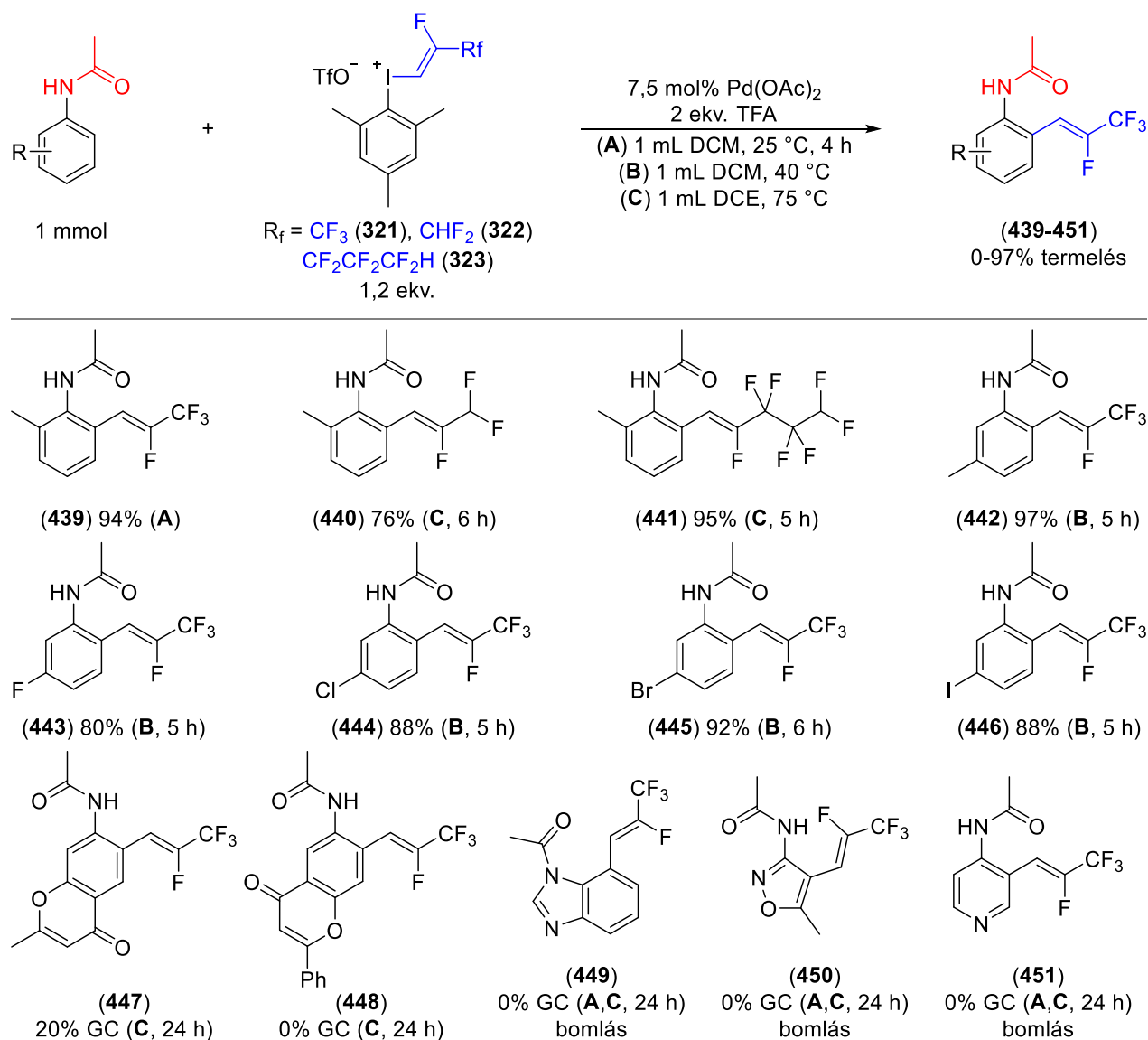
17. táblázat. A trifluorecetsav, a palládium(II)-acetát és a jodóniumsó (**321**) mennyiségének hatása a tetrafluorpropenilezésre.

A mezitil-(tetrafluorpropenil)jodónium-triflát (**321**) só alkalmazásával ellenőrzésképpen ismételten elvégeztük a fontosabb reakciókörülmények vizsgálatát (17. táblázat). A 2-metil-acetanilidet (**210**) 1,2 ekvivalens mezitil-(tetrafluorpropenil)jodónium-triflát (**321**) só, 7,5 mol% palládium(II)-acetát és 2 ekvivalens trifluorecetsav jelenlétében, diklórmetán oldószerben tetrafluorpropenilezve 94% termelés volt elérhető (17. táblázat 2. sor). A palládium(II)-acetát mennyiségét 5 mol%-ra csökkentve a termelés drasztikusan visszaesett 75%-ra (17. táblázat 2. sor). Amennyiben 5 mol% palládium(II)-acetát katalizátort használtunk a tetrafluorpropenilezési

reakcióban és a **(321)** jodóniumsó mennyiségét 1,05 ekvivalensre csökkentettük, úgy 71%, míg ha a trifluorecetsav mennyiségét 1 ekvivalensre csökkentjük, akkor 73% termelés volt elérhető. Ezen eredmények alapján láthatjuk, hogy a küszöbfeltételek teljesülése esetén a legfontosabb paraméternek a palládium(II)-acetát mennyisége adódott, azonban fontos megjegyezni, hogy a 2 ekvivalens trifluorecetsav hozzáadása jelentősen javított a reakcióelegy homogenitásán.

#### 5.4.1. *N*-arilacetamidok palládiumkatalizált regioszelektív fluoralkenilezése

Az optimális reakciókörülmények ismeretében megkezdtuk a fluoralkenilezési reakció kiterjesztését aromás acetamidokra (127. ábra).

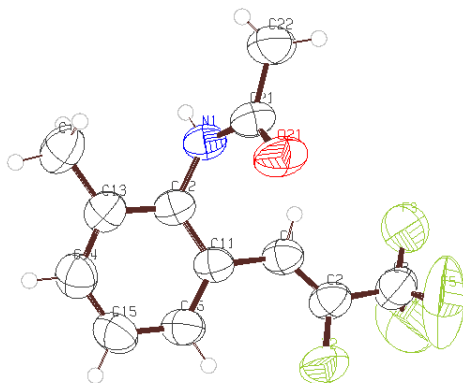


127. ábra. *N*-arilacetamidok palládiumkatalizált *orto*-helyzetű tetrafluorpropenilezése.

A kísérleteket 1 mmol méretben hajtottuk végre. A szintézisek során is már említésre méltónak találtuk, hogy a mezitil-(tetrafluorpropenil)jodónium-triflát só **(321)** a 2,2,2-trifluoretil-jodóiumsókkal ellentétben tolerálja a magasabb hőmérsékletet és forró 1,2-diklórétánban nem bomlik el. A palládiumkatalizált C-H aktiválási reakciók elvégzése közben megállapítottuk, hogy tetrafluorpropenilezés szobahőmérsékleten nem megy hatékonyan végbe, és a teljes konverzió

elérése érdekében több esetben szükség volt a hőmérséklet emelésére, így a szintézisek során három általános reakciókörülményt alkalmaztunk.

A kiindulási vegyületet 7,5 mol% palládium(II)-acetát katalizátor, 1,2 ekvivalens mezitil-(tetrafluorpropenil)jodónium-triflát só (**321**) és 2 ekvivalens trifluorecetsav jelenlétében, diklórmétán oldószerben szobahőmérsékleten kevertettük (127. ábra, **A**), vagy diklórmétán oldószerben 40 °C-on kevertettük (127. ábra, **B**), vagy 1,2-diklóretánban 75 °C-on kevertettük (127. ábra, **C**). A reakcióelegyekből időnként mintát vettünk, és GC-MS technika segítségével analizáltuk. A kezdetben világosbarna oldatok lassan megfeketedtek, melyeket a reakció végén etil-acetáttal kihígítottuk, majd telített nátrium-hidrogén-karbonáttal és telített nátrium-klorid oldattal extraháltuk. A szerves fázist elválasztottuk, szárítottuk, majd bepároltuk. Az így kapott nyersteamékeket oszlopkromatográfiás tisztításnak vetettük alá. A termékek szerkezetének meghatározásához és az NMR mérések elvégzéséhez EGYED Orsolya segítségét kértük. A tetrafluorpropenilezett aromás vegyületek és lehetséges szennyezőiknek teljes karakterizálása még folyamatban van. A teljesebb kép érdekében további származékok előállítását is tervezzük.



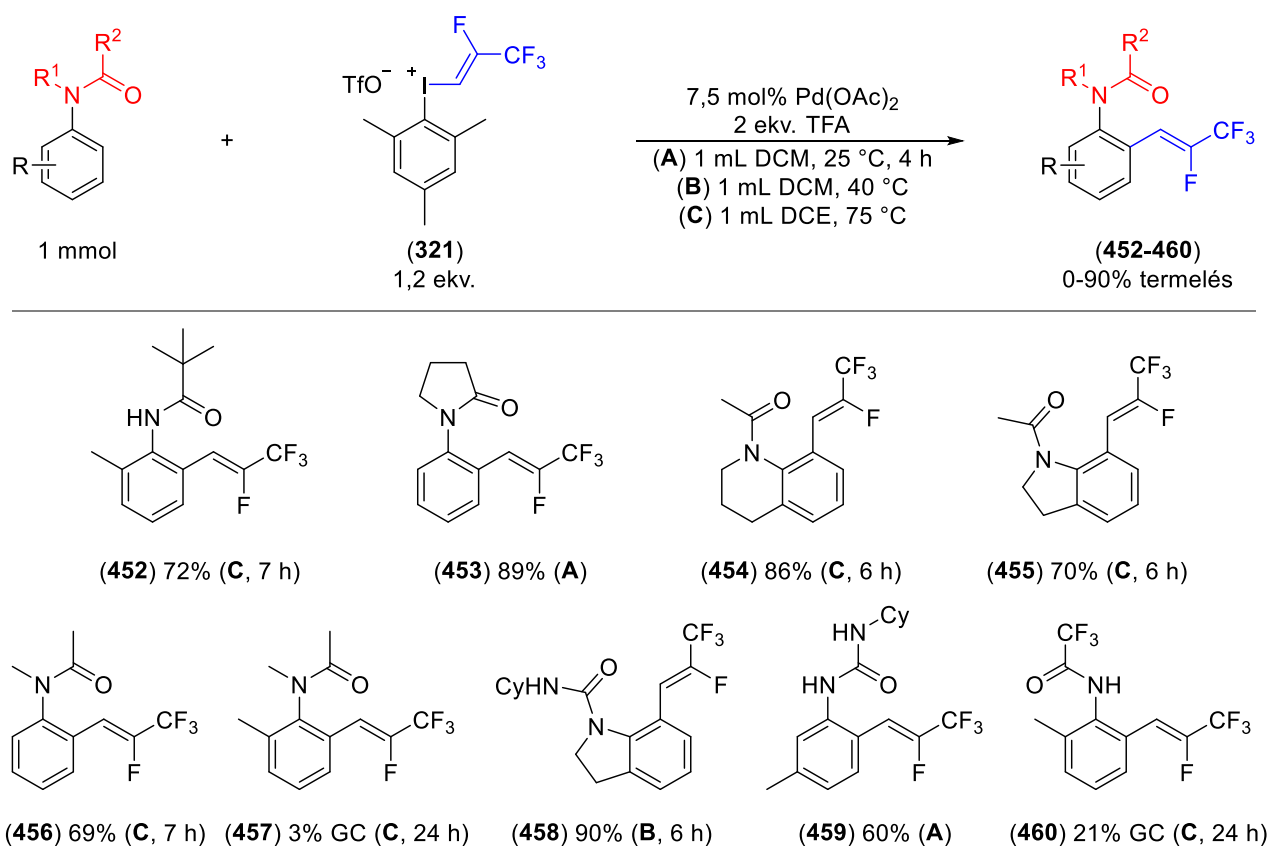
128. ábra. A (Z)-N-(2-metil-6-(2,3,3,3-tetrafluoroprop-1-en-1-il)fenil)acetamid (**439**) egykristály röntgendiffrakciós méréseéből meghatározott szerkezet.

A palládiumkatalizált tetrafluorpropenilezési reakciót 2-metilacetaniliden (**210**) elvégezve 94% termeléssel kaptuk meg a (Z)-N-(2-metil-6-(2,3,3,3-tetrafluoroprop-1-en-1-il)fenil)acetamidot (**439**). A vegyület mintájának NMR spektroszkópiai mérése alapján a szerkezetét meghatároztuk. A (**439**) vegyületet aceton – hexán oldatból kristályosítottuk, majd BÉNYEI Attila az egykristály röntgendiffrakciós mérése alapján megadta a vegyület szerkezetét (128. ábra). Ez alátámasztotta korábbi megállapításainkat, miszerint a (Z) kettőskötés-geometriájú termék keletkezett. Az irányított, palládiumkatalizált C-H aktiválási reakcióban felhasználtunk a korábban előállított mezitil-(2,3,3-trifluoropropenil)jodónium-triflát sót (**322**) és a heptafluorpent-1-en-1-il-(meztitil)jodónium-triflát (**323**) sót is, melyek kisebb reaktivitást mutattak így az átalakítást 75 °C-on 1,2-diklóretánban végeztük. A láncvégi fluor elvétele a termelést csökkentette, és így a trifluorpropenil származékot (**440**) 76%-kal, míg a (**441**) heptafluorpentenil analógot 95% termeléssel kaptuk. Vizsgáltuk az aromás gyűrű szubsztituenseinek hatását a *meta* pozícióban variálva. Ezúton megvalósítottuk a *meta*-metil-, fluor-, klór-, bróm- és jódacetanilid tetrafluorpropenilezését 40 °C hőmérsékleten. A szintézisek kiváló 80-97% termelés mellett mentek végbe, fehér kristályos (**442-446**) termékeket izoláltuk. Vizsgáltuk kromon (**447**) és flavonvázás (**448**) vegyületek regioszelektív tetrafluorpropenilezési reakcióját. Az elektrofil metallálás

szempontjából kedvezőbb kromonszármazék (447) átalakítása 75 °C-on 20% konverziót eredményezett, míg a tetrafluorpropenilezett (448) flavon egyáltalán nem keletkezett. Kísérletet tettünk az *N*-acetil-benzimidazol, *N*-acetil-aminoizoxazol és 4-acetamidopiridin tetrafluorpropenilezett származékainak (449, 450, 451) előállítására, azonban az átalakítás nem járt sikerrel. A várt C-C kötés kialakítása helyett feltételezhetően a vegyületek nukleofil heteroatomjai a (321) jodóniumsóval elreagálva alkenileződtek majd elbomlottak.

#### 5.4.2. Aromás amidok és karbamidok *orto*-szelektív tetrafluorpropenilezése

Az *N*-arilacetamidok vizsgálata mellett célunk volt a tetrafluorpropenilezési reakció kiterjesztése a hasonló szerkezetű aromás amidokra és karbamidokra. A szintézisekben a korábban már használt optimális reakciókörülményeket alkalmaztuk (129. ábra).



129. ábra Aromás amidok és karbamidok *orto*-szelektív tetrafluorpropenilezése.

Vizsgáltuk az acetamidhoz képest nagyobb szterikus igényrel rendelkező pivalamid irányító csoport használhatóságát. Az aromás gyűrű *orto* pozíciójában tetrafluorpropenilezett 2-metil-pivalanilid (452) 72% termeléssel volt kinyerhető. A reakció megvalósításához erőlyesebb körülményekre, 75 °C hőmérsékletre és 7 óra reakcióidőre volt szükség. Az *N*-fenilpirrolidinon közvetlen kapcsolási reakciójában tetrafluorpropenilezett (453) származék könnyedén képződött szobahőmérsékleten is. Érdekes megfigyelésként adódott, hogy 1,2 ekvivalens jodóniumsó (321) felhasználásával a két szabad *orto*-hidrogén és szubsztituensek híján is szelektíven, csak a mono-funkcionalizált termék (453) keletkezett. Vizsgáltuk a ciklikus hattagú *N*-acetiltetrahidrokinolin és öttagú gyűrűs *N*-acetilindolin közvetlen funkcionálizálását. Megállapítottuk, hogy szobahőmérsékleten egyik sem tetrafluorpropenileződött teljes mértékben, így magasabb, 75 °C

hőmérsékleten végeztük a szintézist, amely 86% (**454**) és 70% (**455**) termeléssel eredményezte a megfelelő termékeket. Ezen példák sikerét látva vizsgáltuk további aciklikus tercier amidok közvetlen tetrafluorpropenilezésnek lehetőségét, így a C-H aktiválási reakciónak vetettük alá az *N*-metil-acetanilidet és *N*-metil-*N*-(*o*-tolil)acetamidot. A reakciót 75 °C-on végezve, a feldolgozást követően az egyszerűen tetrafluorpropenilezett *N*-metilacetanilidet (**456**) sikerrel izoláltuk 69% termeléssel, azonban érdekes módon az *N*-metil-*N*-(*o*-tolil)acetamid nem reagált el. Az amidok mellett megvalósítottuk *N*-ciklohexilurea irányító csoport jelenlétében is aromás vegyületek tetrafluorpropenilezését, ezúton az *N*-ciklohexil-ilindolinkarboxamid származék (**458**) 90% míg az *N*-ciklohexil-*N'*-(5-metilfenil)urea analóg (**459**) 60% termeléssel képződött. Az *N*-(2-metilfenil)-trifluoracetamid tetrafluor-propenilezése erőyes körülmények között is csak 21% konverziót eredményezett 1 nap után.

#### 5.4.3. Az irányító csoportok további kiterjeszthetőségének vizsgálata

Az amidcsoport variabilitásának köszönhetően széles palettáról válogathatunk az irányító csoportok közül a palládiumkatalizált C-H aktiválási reakció számára. Az acetamidokon, pivalamidon, gyűrűbe zárt és aciklusos tercier amidon, valamint karbamidokon túl további kísérletet tettünk a benzamid, szulfonamid és acil funkciók irányítócsoporthként való használatára (130. ábra).

A tetrafluorpropenilezési reakció kiterjeszthetőségének vizsgálatát a benzamidal kezdtük meg. A reakciót 75 °C-on 1,2 ekvivalens mezitil-(tetrafluorpropenil)jodónium-trifláttal (**321**) elvégezve nagyfokú inaktivitást tapasztaltunk. A reakcióelegyet GC-MS technika segítségével analizálva megállapítottuk, hogy a tetrafluorpropenilezett termék (**461**) csak 40% konverzióval keletkezett egy nap után. Az *N*-butil-benzamiddal megismételve a tetrafluorpropenilezést 75 °C-on 54 % termelést értünk el, azonban a nagyobb térigényű *N*-*terc*-butil-benzamid palládiumkatalizált C-H aktiválásával csak 47% terméket (**463**) izoláltunk. A benzamid nitrogénjén elhelyezkedő szubsztituensek térigényének növelésével a közvetlen C-H aktiválás lehetősége egyre jobban visszaszorult, így a tetrafluorpropenilezett *N*-(2,6-dimetilfenil)- (**464**) és az *N,N*-diizopropil-benzamid (**465**) esetén 25% és 12% konverziót állapítottunk meg a gázkromatográfiás mérésekkel. Tovább folytatva a vizsgálatokat megfigyeltük, hogy míg az *N*-metoxi-benzamid elbomlott a reakcióelegyben (v.ö. 36. ábra), addig az aromás Weinreb-amid tetrafluorpropenilezése meglepően jó, 74% (**467**) termeléssel ment végbe. A szulfonamidok alkalmazhatóságát több példán keresztül is megvizsgáltuk, és megállapítottuk, hogy nem használhatók az általunk tervezett palládiumkatalizált C-H aktiválási reakcióban. Ezzel ellentétben a *C3*-acilindolok tetrafluorpropenilezése hosszabb reakcióidő alkalmazása mellett *C4*-tetrafluorpropenilezést tett lehetővé, az *N*-metil és a szabad NH származékot (**470**, **471**) is 82% termeléssel izoláltuk.

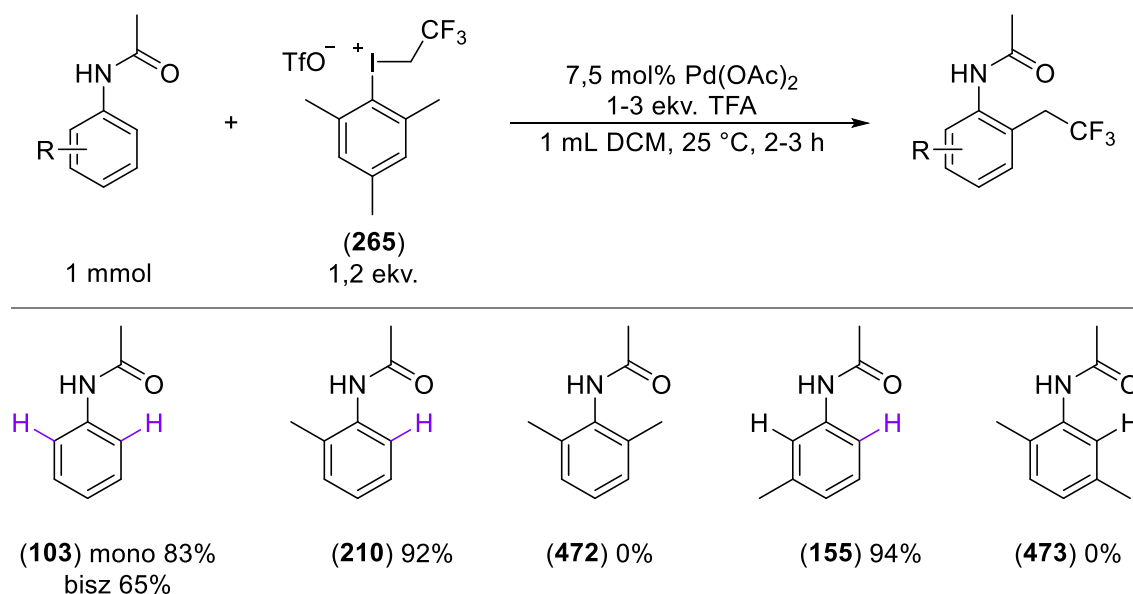
A kutatást folytatva vizsgálni kívánjuk továbbá *orto*- és *para*-szubsztituált acetanilidek tetrafluorpropenilezésének lehetőségét, és újabb irányító csoportok alkalmazhatóságát a palládiumkatalizált C-H aktiválási reakcióban. A tetrafluorpropenilezési reakciók elvégzése során megfigyeltük, hogy bizonyos esetekben egy jellegzetes nyomnyi szennyező, a pentafluorpropenilezett származék jelent meg a termékek mellett. Ez a fluoralkiljodóniumsó (**295**) tökéletlen deprotonálódási reakciójából eredeztethető. Ha a mezitil-(tetrafluorpropenil)jodónium-triflát só (**321**) mellett a mezitil-(pentafluorpropil)jodóniumsó (**295**) marad, akkor annak nagyobb





eredményezve. A kidolgozott szintetikus eljárással előállítottunk egy sor aromás magban trifluoretilezett és tetrafluorpropenilezett származékot, valamint vizsgáltuk a funkciós csoportok elektronikus és szterikus hatásait (lsd. 5.2.11 és 5.3.7 fejezet). A kiterjesztheségi vizsgálatokat folytatva megállapítottuk, hogy a C-H aktiválás elemi lépése, az elektrofil metallálás szempontjából kedvezőtlen az elektronhiányos funkciók jelenléte (lsd. 5.2.11.5 fejezet). Az erősen savas közeg, illetve a jodóniumsók reaktivitásából adódóan megfigyeltük, hogy a C-H aktiválás háttérbe szorul, amennyiben a molekula nukleofil karakterű heteroatomokat tartalmaz az aromás gyűrűn vagy az irányító csoportjában. Az aromások palládiumkatalizált *orto*-fluoralkilezési reakciókat mezitil-(2,2,2-trifluoretil)jodónium-triflát só **(265)** felhasználásával végeztük, melynek bomlékonysága miatt a C-H aktiválást 30 °C alatt tudtuk vizsgálni. Ezzel szemben, az *orto*-fluoralkenilezést jellemzően 75 °C-on végezhetjük el, a stabilabb mezitil-(2,3,3,3-tetrafluorpropenil)jodónium-triflát **(321)** jelenlétében.

A C-H aktiválás fontos szerkezeti paramétereinek feltárása és megértése érdekében számos kísérletet végeztünk. Az acetanilidek *orto*-szelektív trifluoretilezésének tanulmányozása során a kiindulási vegyület szterikus hatásait vizsgálva néhány alapvető, de rendkívül nagy jelentőségű megfigyelést tehattunk (131. ábra).



131. ábra. A C-H aktiválás kritikus szerkezeti paramétereinek meghatározása.

A trifluoretilezési reakciók kiterjesztésénél megállapítottuk, hogy az *N*-fenilacetamid **(103)** esetén egyszeres és kétszeres *orto*-trifluoretilezés is szelektíven megvalósítható a mezitil-(2,2,2-trifluoretil)jodónium-triflát só **(265)** mennyiségének megválasztásával. Azt is láthattuk, hogy az *orto* pozícióban elhelyezett metilcsoport **(210)** nem szab határt a palládiumkatalizált C-H aktiválásnak. A kísérletet 2,6-dimetilacetaniliddel **(472)** elvégezve megállapítottuk, hogy az *orto*-hidrogén hiányában nem történt C-H aktiválás vagy egyéb mellékreakció, a kiindulási anyagot teljes mértékben visszanyertük. A szubsztitúciós mintázat vizsgálata során a 3-metilacetanilidet **(155)** kiváló termeléssel trifluoretileztük. A vegyület <sup>1</sup>H NMR spektrumát kiértékelve megállapítottuk, hogy az *N*-(5-metil-2-(2,2,2-trifluoretil)fenil)acetamid **(332)** keletkezett. A *meta*-szubsztituált aromás vegyület C-H aktiválása során egyetlen esetben sem tapasztaltuk a C2-H hasadását és

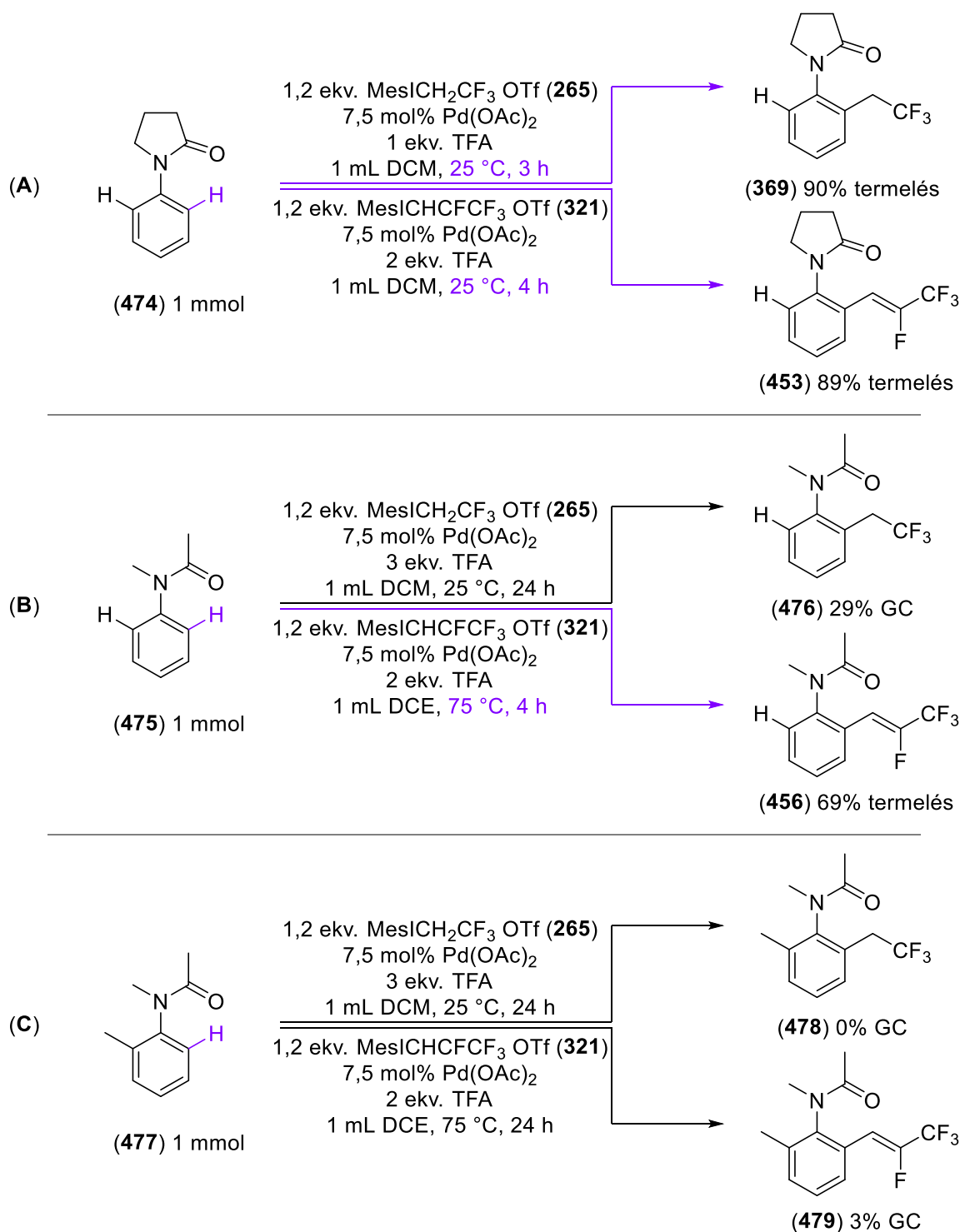


funkcionalizálását. A 2,5-dimetilacetanilid (**473**) trifluoretilezési kísérletét elvégezve szintén a kiindulási anyag visszamaradását tapasztaltuk.

Az irodalomban számos esetben leírták,<sup>205,210,225,227,247,254,283,290,750-755</sup> hogy az *orto*-szubsztituens jelenlétében megvalósított irányított C-H aktiválási reakció nem ment végbe vagy az átlagosnál rosszabb termelést eredményezett, a sztérikus és elektronikus okokat általánosságban magába foglaló úgynevezett „*orto*-effektus” miatt. A palládiumkatalizált trifluoretilezési reakciók elvégzésénél ezért kiemelt figyelmet fordítottunk az *orto*-szubsztituált származékok átalakítására. Az acetanilidek, pivalanilid és a hasonló *N*-arilamidok, valamint az *N-N*-dimetil-*N'*-arilkarbamidok aromás gyűrűjének C2 pozíciójában elhelyezett metil, benzil, metoxi, izopropil, klór és bróm jelenlétében, a trifluoretilezés jelentősebb termeléscsökkenés nélkül megvalósult. Rendkívül izgalmas megfigyelésnek bizonyult az *N*-fenilpirrolidinon (**474**), *N*-metilacetanilid (**475**) és az *N*-metil-*N*-(*o*-tolil)acetamid (**477**) C-H aktiválása (132. ábra).

A *N*-fenilpirrolidin-2-ont (**474**) 7,5 mol% palládium(II)-acetát, trifluorecetsav jelenlétében 25 °C-on trifluoretilezési reakcióba vittük (132. ábra, A). A reakcióelegyből vett mintát GC-MS technikával analizálva megállapítottuk, hogy a kiindulási anyag teljes mértékben elfogyott, a várt (**370**) termék keletkezett, a bisz-trifluoretilezett származék megjelenése nélkül. A reakcióelegyet feldolgozva, az oszlopkromatográfiás tisztítást követően 90% termeléssel kaptuk az aromás magban mono-trifluoretilezett származékot (**369**). Ehhez hasonlóan elvégeztük a reakciót 25 °C-on a 1,2 ekvivalens feleslegben vett mezitil-(tetrafluorpropenil)jodónium-triflát só (**321**) felhasználásával is. Megállapítottuk, hogy a trifluoretilezéshez hasonlóan nem keletkezett kétszeresen funkcionizált származék, az *orto*-mono-tetrafluorpropenilezett *N*-fenilpirrolidin-2-ont (**453**) 89% termeléssel kaptuk meg. A két *orto*-hidrogénnel rendelkező *N*-metilacetanilid (**475**) palládiumkatalizált trifluoretilezési reakcióját 1,2 ekvivalens mezitil-(2,2,2-trifluoretil)jodónium-triflát (**265**) és 3 ekvivalens trifluorecetsav jelenlétében 25 °C-on, 24 órán keresztül végeztük (132. ábra, B). A reakcióelegy GC-MS analízise alapján megállapítottuk, hogy a mono-trifluoretilezett (**476**) származék egyedüli termékként, 29% konverzióval képződött. A tetrafluorpropenilezési reakciót szobahőmérsékleten végezve hasonló eredményeket jegyeztünk fel, azonban a hőmérsékletet 75 °C-ra emelve egy termék keletkezése mellett végbement a reakció. Az *N*-metil-*orto*-(2,3,3,3-tetrafluorpropenil)acetanilidet (**456**) 69% termeléssel izoláltuk. A *N*-metil-*N*-(*o*-tolil)acetamiddal (**477**) megismételve a trifluoretilezési reakciót 25 °C-on és a tetrafluorpropenilezési reakciót 75 °C-on lényegében nem tapasztaltunk átalakulást (132. ábra, C), a reakcióelegyekben a (**477**) kiindulási anyag maradt vissza.

Összefoglalva tehát az *N*-fenilpirrolidinon (**474**) C-H aktiválása 25 °C-on preparatív nehézségek nélkül megvalósult, és kizárólag a mono-funkcionizált termék (**369**, **453**) keletkezett. Az *N*-metilacetanilid (**475**) C-H aktiválása esetében a trifluoretilezés 25 °C-on csak alacsony konverziót eredményezett, míg a 75 °C-on elvégzett tetrafluorpropenilezés esetén szelektíven egy termék (**456**) keletkezett. Az *N*-metil-*N*-(*o*-tolil)acetamidot (**477**) 25 °C-on és 75 °C-on sem tudtuk 24 óra reakcióidő alatt C-H aktiválási reakcióba vinni.

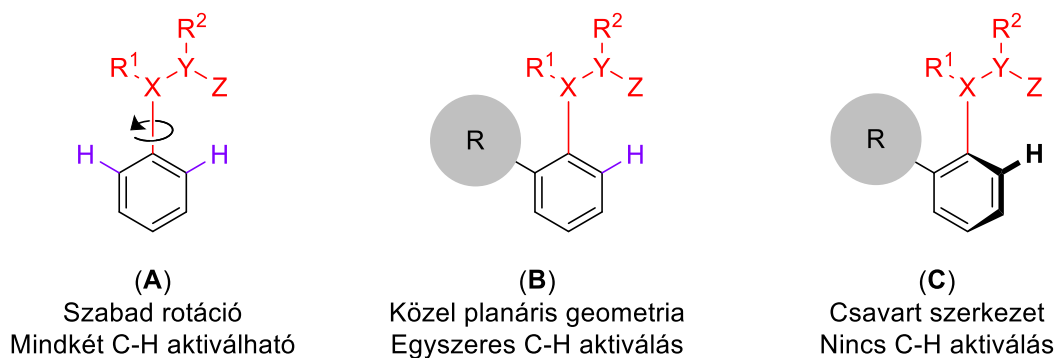


132. ábra. (A) *N*-fenilpirrolidinon (B) *N*-metilacetanilid (C) *N*-metil-*N*-(*o*-tolil)acetamid reaktivitása a C-H aktiválásban.

Az átmenetifém katalizált C-H aktiválási reakciókban tapasztalt sztérikus vagy a gyakran „*orto*-effektusnak” nevezett hatást részleteiben még senki sem vizsgálta, így a fogalom tartalmi információ nélkül, a tapasztalatok jelzőjeként jelenik meg. A problémakör magyarázatához a szerves kémiai intuíció alapján csak nagyon általános megfogalmazások születtek. A kísérleteinkben kapott eredményekre és a palládiumkatalizált C-H aktiválás során jelentkező sztérikus hatások mélyebb megértése érdekében egy újabb kutatásba kezdtük, mely még jelenleg is tart.

A problémakör részleteiben történő értelmezése érdekében STIRLING Andrással együttműködve DFT geometria-optimalizációs számításokat végeztünk (Gaussian 09,  $\omega$ B97XD funkcionál, 6-311++G\*\* báziskészlet, vákuum, 298,15 K). A C-H aktiválási reakció kiindulási vegyületeinek szerkezeteihez tartozó optimált geometriák és minimális energiák ismeretében 3 különböző lehetőséget állapítottunk meg (133. ábra), mely nagymértékben segítette a további gondolkodást.

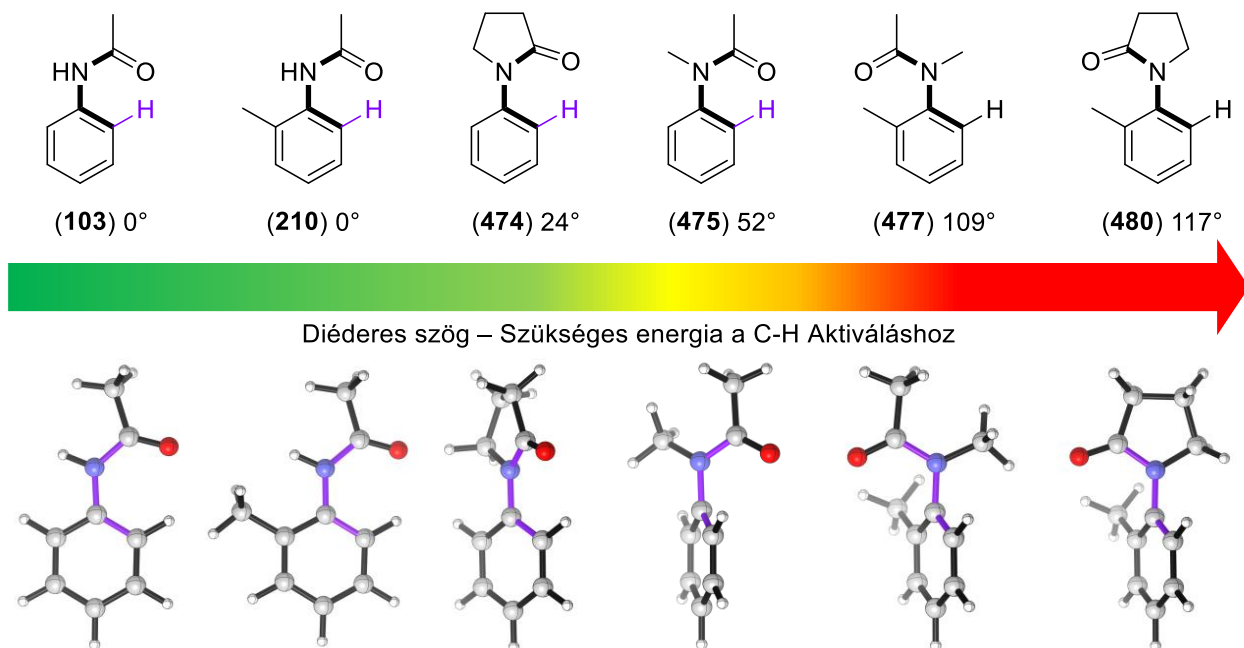
Ha egy aromás vegyületet egy irányító csoporttal látunk el, melynek X és Y atomjai  $sp^2$  hibridállapotúak (vagyis az X, Y, Z,  $R^1$ ,  $R^2$  és az aromás *ipso*-C atomja egy síkban helyezkednek el) és az aromás gyűrű, valamint az irányító csoport között a rotáció nem gátolt, akkor megvalósulhat egy planáris elrendeződés az irányító csoport és az aromás között (133. ábra, **A**). A síknégyzetes  $d^8$  palládiumkomplex a Z atomhoz való koordinációját követően az aromás *orto*-C-H kötéshez közel kerül és a C-H aktiválás útján akár egymás után mind a két H lecserélhetővé válik. Ha az aromás egyik *orto* pozíciójában egy R szubsztituens helyezünk el és az irányító csoporttal nem kerül taszítási közelségbe, akkor megvalósul a planáris geometria, és az *orto*-C-H aktiválás (133. ábra, **B**). Azonban, ha az R szubsztituens és az irányító csoport között taszítás alakul ki, akkor gátoltá válik a rotáció és a C-H aktiválás szempontjából egy kedvezőtlen csavart geometria valósul meg, ahol az aromás *orto*-C-H kötése és az irányító csoport atomjai nem kerülnek egy síkba. A palládiumkomplex koordinációja ugyan megtörténhet, de a közelség hiánya miatt C-H aktiválás nem történik meg (133. ábra, **C**).



133. ábra. Az irányító csoport és az aromás gyűrű között kialakuló sztérikus taszítások hatása.

Ezen a ponton a számítási módszer szempontjából igen fontos megfigyeléseket tettünk. Az irányító csoporttal rendelkező aromások *orto*-szelektív funkcionálizálásának szigorú előfeltétele az aromás regioszelektív palladálása. Okfejtésünk alapján a C-H aktiválás előfeltételeként megállapítottuk a Pd – *orto*-C-H térközelség szükségességét, ami az irányító csoport és az aromás gyűrű között fellépő, közel planáris geometria meglétét igényli. Ennek ismeretében az elméletünk tovább egyszerűsíthető, és a munkánk felgyorsítható, mivel nincsen szükség C-H aktiválás átmeneti állapotainak meghatározására és kiszámítására, sőt még az átmeneti fém figyelembevételére sem. A C-H aktiválás lehetősége megállapítható kizárólag a kiindulási vegyület geometriájának figyelembevételével. Praktikusan definiálhatjuk egyszerű rendszerleíróként az optimált geometria és a planaritásba kényszerített geometria energia-különbséget, valamint, az aromás gyűrű és irányító csoport között jól megválasztott diéderes szöveget. A síkban felrajzolt képletek alapján ezen összefüggések nem érzékelhetők, ezért a molekulák modellezését is szükséges elvégezni a problémakör megértéséhez, amely alapján akár a befolyásoló *orto*-szubsztituens jelenléte nélkül is választ adhatunk a különleges reaktivitást okozó sztérikus kérdésekre.

Az általunk elvégzett C-H aktiválási reakciók sztérikus hatásainak magyarázatához elvégeztük a kiindulási molekulák geometria-optimalizálását és ez alapján megadtuk az aromás gyűrű és irányító csoport között fellépő torziós szögeket (134. ábra).



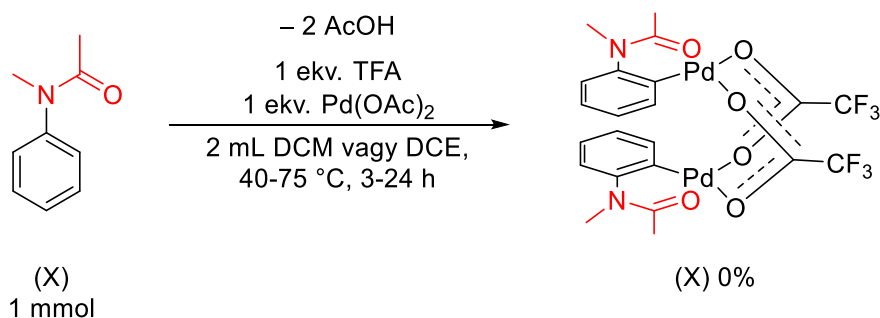
134. ábra. A C-H aktiválás sztérikus hatásának háttere. A diéderes szögeket a képletek vastagított kötése jelzik.

Az acetanilid (**103**) C-H aktiválás útján megvalósított *ortho*-trifluoretilezési reakciójában sikerrel állítottunk elő 25 °C-on mono- (**326**) és bisz-trifluoretilezett (**330**) származékot (lsd. 5.2.11.1 fejezet). A számítások elvégzésével megállapítottuk, hogy a molekula teljesen planáris, a diéderes szög 0°. Ehhez hasonlóan, a 2-metilacetanilid (**210**) palládiumkatalizált egyszeres *ortho*-C-H aktiválása útján szobahőmérsékletű reakciókörülményeket alkalmazva kiváló termeléssel állítottunk elő trifluoretilezett (**327**) és tetrafluorpropenilezett származékot (**439**) is. *N*-fenilpirrolidinont (**474**) palládiumkatalizált trifluoretilezési és tetrafluorpropenilezési reakcióba vittük szobahőmérsékleten, és az *ortho* pozícióban kapcsolt származékokat (**369**, **453**) kiváló termelés mellett kaptuk meg. A reakció során megállapítottuk, hogy kétszeres *ortho*-funkcionalizálás nem történt. Az *N*-fenilpirrolidinon (**474**) optimális geometriáját kiszámolva a diéderes szög 24°-nak adódott, vagyis a szerkezetében az irányító csoport kis mértékben kitér a síkból, de ez nem jelent problémát. A (**474**) vegyület geometriája az *ortho*-funkcionalizálását követően jelentősen megváltozik, melyet a *N*-(2-metilfenil)-pirrolidinon (**480**) hivatott szemléltetni. Ez esetben a rotációs gát megnő és a torziós szög 117° értéket vesz fel, így az irányító csoport oxigén atomja és az aromás *ortho*-H a csavarodás következtében eltávolodik egymástól, ezzel lehetetlenné téve a második C-H aktiválást. Az *N*-metilacetanilid (**475**) irányított C-H aktiválása szobahőmérsékleten nem volt hatékony, viszont 75 °C-on melléktermék keletkezése nélkül megkaptuk a tetrafluorpropenilezett terméket (**456**). Ezzel párhuzamosan az *N*-metil-*N*-(*o*-tolil)acetamid (**477**) reaktivitásának vizsgálata során megállapítottuk, hogy nem képződik termék 75 °C-on sem. A molekulák számolt geometriáit megvizsgálva az *N*-metilacetanilid (**475**) esetében 52° torziós szöget olvastunk le, így tehát mondható, hogy az irányító csoport 25 °C-on jelentősen kitér az aromás síkjából. A hőmérséklet emelésével azonban a rotációs gát csökkenthető, így 75 °C-on megvalósulhat a palládium katalizált

C-H aktiválás. Az első *orto*-C-H cseréjét követően a molekula erősen csavart geometriát vesz fel, hasonlóan a *N*-metil-*N*-(*o*-tolil)acetamid (**477**) példájához, melynek az irányító csoport és az aromás gyűrű között mért torziós szöge 109°-nak adódott.

Ezen összefüggések alapján láthatjuk, hogy a palládiumot térben irányító funkciós csoport koordináló atomja ha messze kerül a C-H aktiválás helyétől, akkor nem következhet be palladálás. A 25 °C-on számolt torziós szögeket vizsgálva megállapíthatjuk, hogy az irányító csoport kicsavarodása folytán a C-H aktiválás lehetetlenné válik. A kísérleti eredmények termeléseit a torziós szögekkel összevetve egy határ kibontakozását állapíthatjuk meg kb. 40-60° között (134. ábra, sárga zóna), mely fölött nem kedvező a palladálás.

Természetesen a hőmérséklet emelésével lehetőségünk van a rotációs gátat lecsökkenteni és ezzel az irányító csoport és az aromás gyűrű között megvalósuló planárishoz közeli geometria valószínűségét megnövelni. Ezzel tulajdonképpen elméletünkkel eljutottunk a rotamerek keletkezésének vagy szélsőséges esetben a C-N kötés mentén megvalósuló atropizoméria meglétének, illetve előfeltételeinek megállapításához.<sup>756-759</sup>



135. ábra. Az *N*-metilacetanilid komplexképzési reakciójának kísérlete.

Az irodalmi palládiumkatalizált C-H aktiválási reakciókat tanulmányozva nem találtunk átalakításokat az *N*-metil-*N*-(*o*-tolil)acetamid esetén (**477**), és egyetlen példát találtunk *N*-(2-metil-fenil)pirrolidinon (**474**) *orto*-arilezési reakciójára, melyhez 150 °C-ra és 24 órára volt szükség.<sup>760</sup> Az *N*-metilacetanilid (**475**) irányított C-H aktiválás útján megvalósított monoalkenilezését több kutatócsoport is megvalósította 60 °C feletti reakcióhőmérséklet alkalmazásával.<sup>227,761</sup> Mindazonáltal az elemi C-H aktiválás bizonyítékeként szolgáló palladálási reakció az *N*-(2-metil-fenil)pirrolidinon (**480**), *N*-metil-*N*-(*o*-tolil)acetamid (**477**) és az *N*-metilacetanilid (**475**) esetében is ismeretlen. Ennek érdekében kísérletet tettünk a komplexképzésre. *N*-metilacetanilidet (**475**) sztöchiometrikus mennyiségű palládium(II)-acetáttal és trifluorecetsavval reagáltattuk diklórmétán oldószerben 40 °C-on és 1,2-diklóretánban 75 °C-on (135. ábra). A kezdetben homogén barna oldat mindkét esetben lassan kátrányosodás közben megfeketedett, a palládiumkomplexet nem tudtuk előállítani.

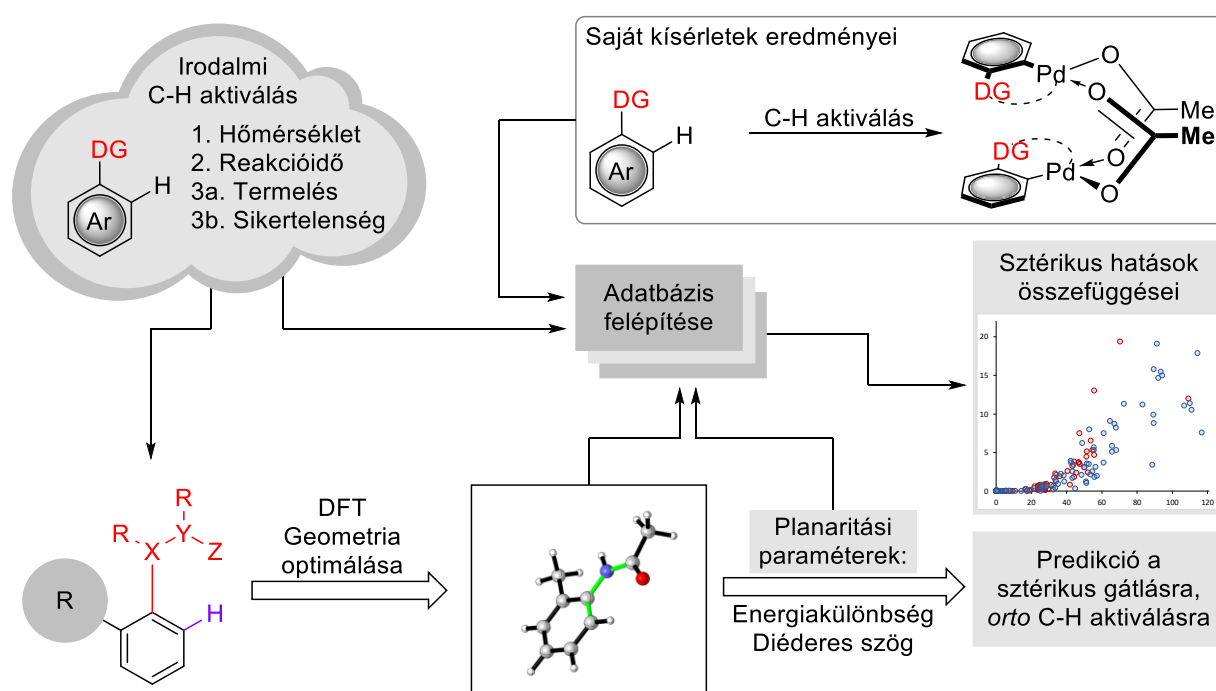
### 5.5.1. A palládiumkatalizált C-H aktiválás sztérikus hatásainak előrejelezhetősége

Fontos kihangsúlyozni tehát, hogy a palládiumkomplex előállíthatósága nem szükséges előfeltétele, hanem bizonyítékként szolgáló következménye a C-H aktiválási reakciónak. A kísérleti tapasztalatok és a számítás útján kapott eredmények kiváló egyezése végett úgy döntöttünk, hogy kiterjesztjük a vizsgálatot további irányító csoportokkal ellátott aromás vegyületekre is.

A C-H aktiválás sztérikus hatásainak egzakt magyarázatát az elméletünk általánosításával terveztük teljesebbé tenni (136. ábra). Vizsgálódásaink során az irodalomban palládiumkomplexek szintéziseit kerestük, melyek termeléseit és reakciókörülményeit (elsősorban a C-H aktiválás valószínűségét meghatározó reakcióhőmérsékletet és a reakcióidőt) egy adatbázisban gyűjtöttük össze. Különösen nagy figyelmet szenteltünk a sikertelen átalakítások felkutatására, azonban ez meglehetősen nehéz feladatnak bizonyult. A kémiai reakció-keresőmotorok (pl.: SciFinder) sem a sikertelen reakciók felkutatására specializálódtak. A publikációs sajátosságok miatt a kutatók jellemzően csak sikeres átalakításaikat mutatják be és a sikertelen reakciók okát kevés esetben vizsgálják. Ezekből kifolyólag az irodalmi adatok feldolgozása mellett saját kutatásokba kezdtünk. Jelenleg MONORY Annával (BSc szakdolgozó, 2019) laboratóriumi kutatómunkánk során vizsgáljuk aromás vegyületek palladálásának reakciókörülményeit és a palládiumkomplexek előállíthatóságát. A kapott eredményeket felhasználjuk az adatbázisunk bővítésére.

Általánosítás során további probléma adódik a sikeres reakciók esetén is. A reakciót sosem pontosan a 100% konverzió eléréséig végezzük, és a reakcióhőmérséklet sem a szükséges aktivációs energia függvényében választjuk meg. Ezért azzal a feltételezéssel kell élnünk, hogy a kísérlet elvégzésénél a szükséges reakcióidő és hőmérséklet rendelkezésre állt, azonban így az összehasonlíthatóság érdekében a termeléseket standardizálnunk kell.

Jelenleg 325 molekula geometria-optimalását végeztük el, és a hozzájuk tartozó diédes szögeket, energiaértékeket a rendelkezésre álló kísérleti adatokkal együtt egy adatbázisban gyűjtöttük össze. Az eredmények publikálása céljából tervezzük az adatbázist tovább bővíteni, hogy a szerkezet – reaktivitás összefüggésekre általános módon adhassunk választ. A módszer alkalmazásával lehetőségünk nyílik adott hőmérsékleten vett küszöbértékek megadására, aminek köszönhetően egy gyorsan és egyszerűen elvégezhető geometria-optimalás alapján megjósolhatjuk a számunkra érdekes kiindulási molekula irányított C-H aktiválásának sztérikus gátoltságát és ezáltal az előrejelezhetjük annak *orto*-funkcionalizálhatóságát.

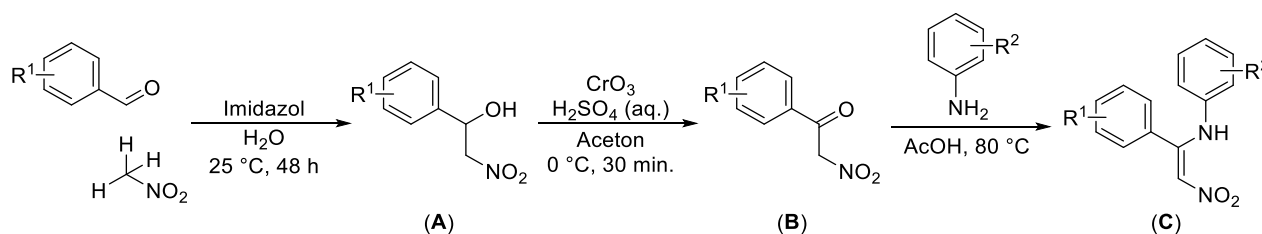


136. ábra. A C-H aktiválás sztérikus hatásainak magyarázata és az elmélet kiterjesztésének folyamata.

## 5.6. Nitroenaminok rézkatalizált *N*-arilezési reakciója

Korábban a kutatócsoportunkban széleskörűen vizsgálták a nemszimmetrikus diariljodóniumsók felhasználásával végrehajtott rézkatalizált arilezési reakciókat. A diariljodóniumsók kiváló elektrofilként viselkedve, 75 °C-on könnyedén vettek részt ciklizációs reakciókban *orto*-cianoacetanilidekkel iminobenzoxazinokat eredményezve, és arilpropiniloxibenzonitrilekből kromeno[4,3-*b*]kinolinokat előállítva.<sup>445,447</sup> Az arilezési reakciókat ARADI Klára (PhD) részletesen vizsgálta és megfigyelte, hogy nemszimmetrikus diariljodóniumsók rézkatalizátor jelenlétében *N*-(2-nitro-1-fenilvinil)anilinekkel reagáltatva enyhe körülmények között keletkeznek *N*-(2-nitro-1-fenilvinil)-*N*-fenilaminil származékok. Az NMR mérések alapján megállapította, hogy a nitroenaminoktól megszokott reaktivitás alapján a várt C-C kapcsolás helyett érdekes módon C-N kötés formálódott. MÉSZÁROS Ádámmal csatlakozva a kutatáshoz együtt elvégeztük *N*-arilezési reakció kiterjesztheségének vizsgálatát.

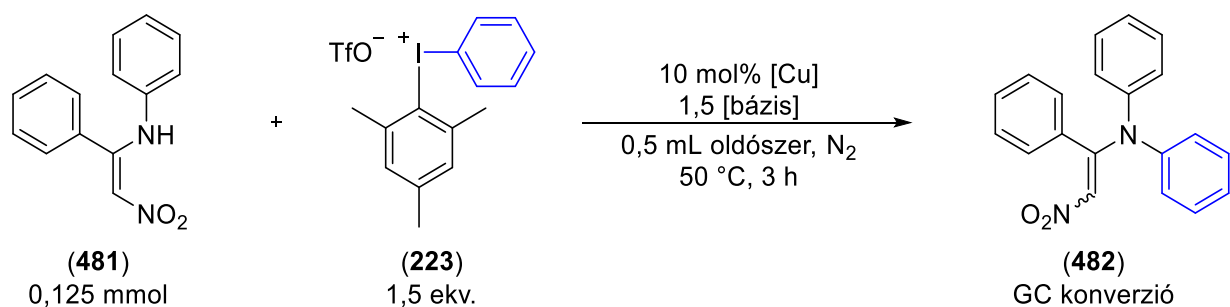
A kísérletek megkezdéséhez az aromás nitroenamin-származékokat három lépéses szintézissal kellett előállítani (137. ábra). A reakció első lépéseként egy nitro-aldol (Henry) reakcióban nagy feleslegben vett nitrometánt és szubsztituált benzaldehidet reagáltattunk imidazol katalizátor jelenlétében szobahőmérsékleten. A keletkező 2-nitro-1-ariletan-1-olt (**A**) Jones-oxidációval acetonban 2-nitro-1-ariletanonná (**B**) alakítottuk, melyet ecetsavban 2 ekvivalens aromás aminnal reagáltatva a (*Z*)-*N*-(2-nitro-1-arilvinil)anilin származékokhoz jutottunk (**C**). A nemszimmetrikus jodóniumsók „egy üst” eljárásban állítottuk elő aril-jodidok *meta*-klórperbenzoesav és mezitilén felhasználásával (ld. 51. ábra).



137. ábra. Aromás nitroenaminok előállítása 3 lépésben.

A korábbi publikált kísérletek tapasztalatai alapján rézkatalizátor és bázis jelenlétében hajtottuk végre a reakciókat. A hatékony *N*-arilezés érdekében elvégeztük a reakció optimalizálását, mely során vizsgáltuk a bázis, az oldószer és a rézkatalizátor anyagi minőségének hatását (18. táblázat). A reakciókörülmények optimalizálását 0,125 mmol méretben hajtottuk végre. Modellvegyületként a (*Z*)-*N*-(2-nitro-1-fenilvinil)anilint (**481**) reagáltattuk fenil-(mezitil)jodónium-trifláttal (**223**), 1,5 ekvivalens bázis, 10 mol% rézkatalizátor és 0,5 mL oldószer jelenlétében. Az elvégzett kísérletek alapján megállapítottuk, hogy a reakció legjobb oldószere az *N,N*-dimetil-formamid, bázisként az oldhatósági problémákat kikerülve használhatunk trietil-amint vagy a kicsit jobb konverziót eredményező *N,N*-diizopropil-etilamint. Megfigyeltük, hogy a reakció katalizátor jelenléte nélkül nem játszódik le. Az *N*-arilezési reakció katalizátora egyformán lehet réz(I)-jodid, -bromid vagy -klorid is.





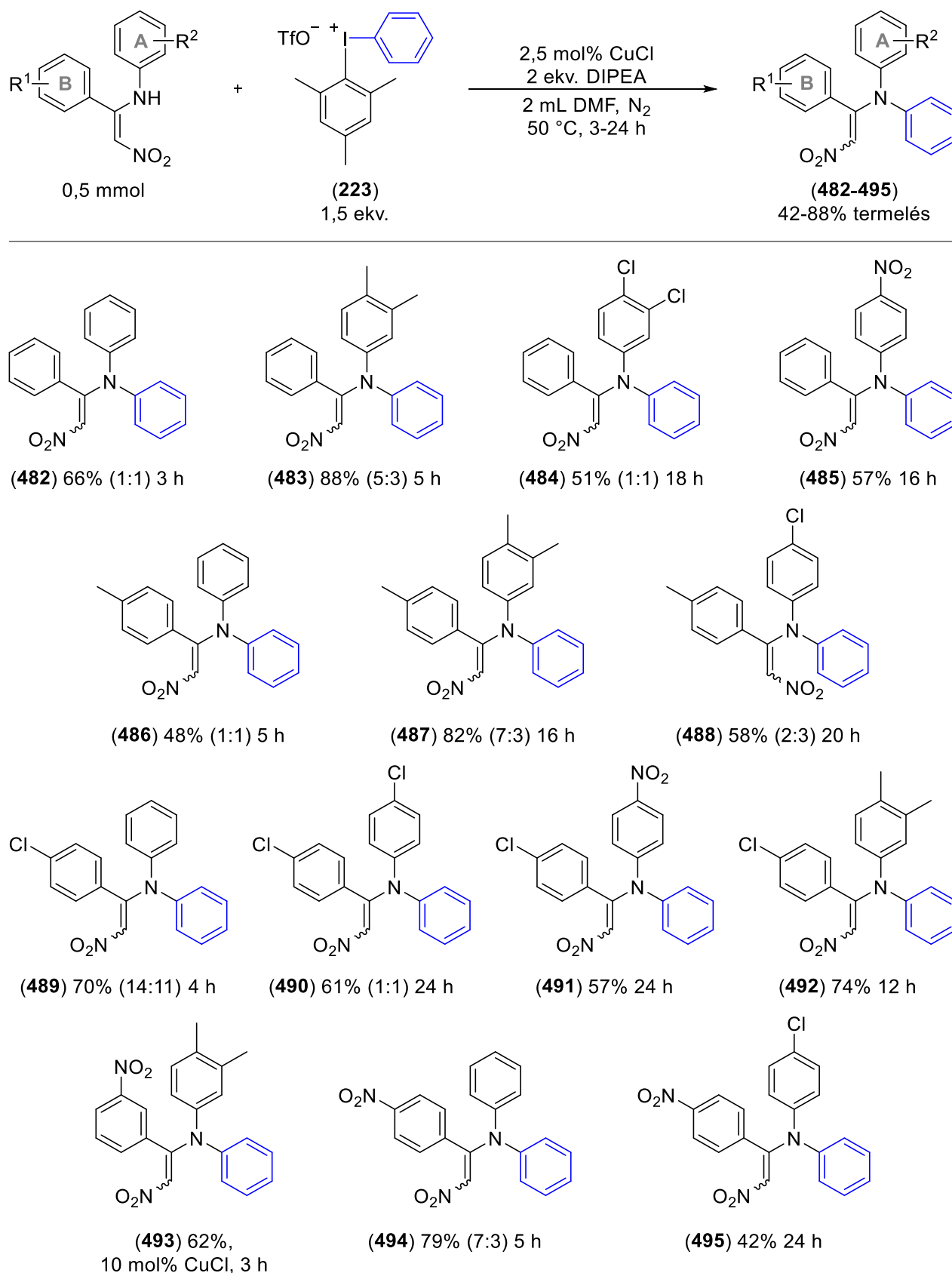
#	Bázis	Katalizátor	Oldószer	GC-FID Konverzió %
1	-	CuCl	DMF	0
2	KOtBu	CuCl	DMF	0
3	Li <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	CuCl	DMF	50
4	K <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	CuCl	DMF	74
5	TEA	CuCl	DMF	96
6	DIPEA	CuCl	DMF	99
7	DIPEA	CuCl	EtOAc	92
8	DIPEA	CuCl	THF	88
9	DIPEA	CuCl	PhMe	82
10	DIPEA	CuCl	DCE	78
11	DIPEA	CuCl	MeOH	67
12	DIPEA	-	DMF	0
13	DIPEA	Cu	DMF	34
14	DIPEA	CuSO <sub>4</sub>	DMF	85
15	DIPEA	Cu(OTf) <sub>2</sub>	DMF	89
16	DIPEA	CuBr	DMF	94
17	DIPEA	CuI	DMF	98

18. táblázat. Nitroenaminok rézkatalizált *N*-arilezési reakciójának optimalizálása.

A reakció körülményeinek optimalizálását követően megkezdtük a kiterjesztheségi vizsgálatokat. A nitroenaminok arilezési reakciójának méretnövelése során megállapítottuk, hogy réz(I)-klorid katalizátor esetén 2,5 mol% bemérése elegendő a teljes konverzió eléréséhez. A reakciókat 0,5 mmol méretben hajtottuk végre. Elsőként (*Z*)-*N*-(2-nitro-1-arylvinil)arilaminok fenilezési reakcióját vizsgálva 1,5 ekvivalens fenil-(metil)jodónium-triflát só (223) mértünk be és 2,5 mol% réz(I)-klorid katalizátor, 1,5-2 ekvivalens *N,N*-diizopropil-etilamin bázis és 2 mL DMF oldószer jelenlétében, 50 °C-on reagáltattuk (138. ábra). A reakcióelegyekből extrakciós művelettel a nyerstermékekhez jutottunk, melyet oszlopkromatográfiás módszerrel tisztítottunk. A keletkezett sárga, narancssárga és vörös színű szilárd termékek szerkezetét <sup>1</sup>H NMR és <sup>13</sup>C NMR mérések alapján határoztuk meg.

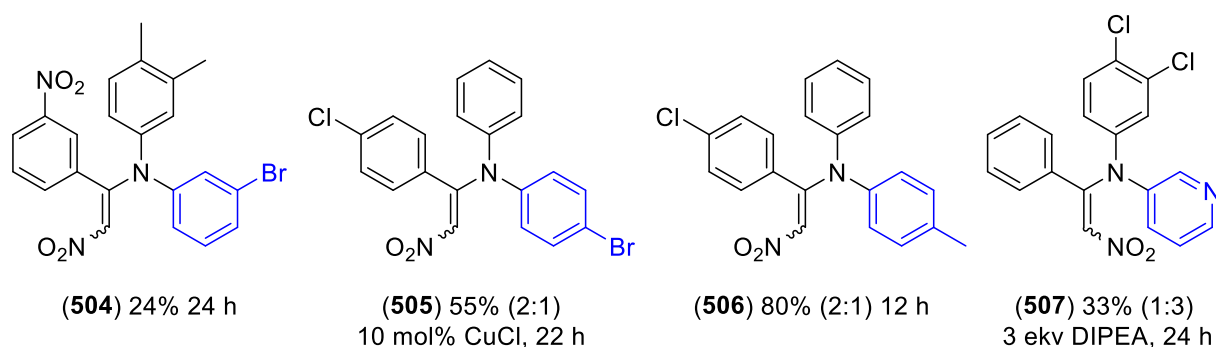
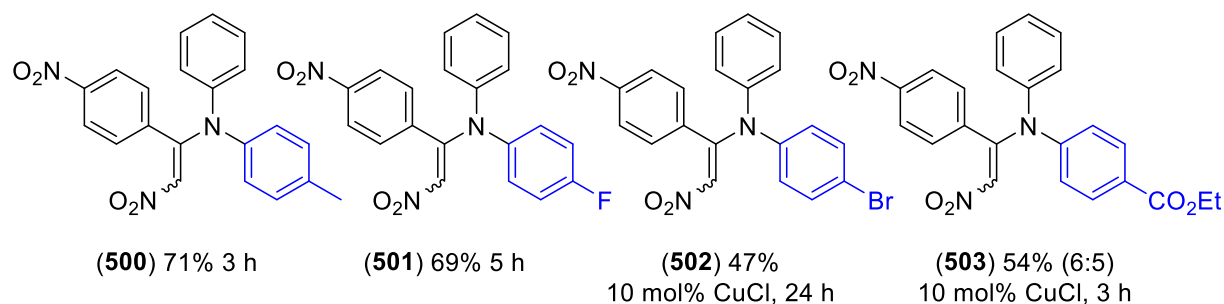
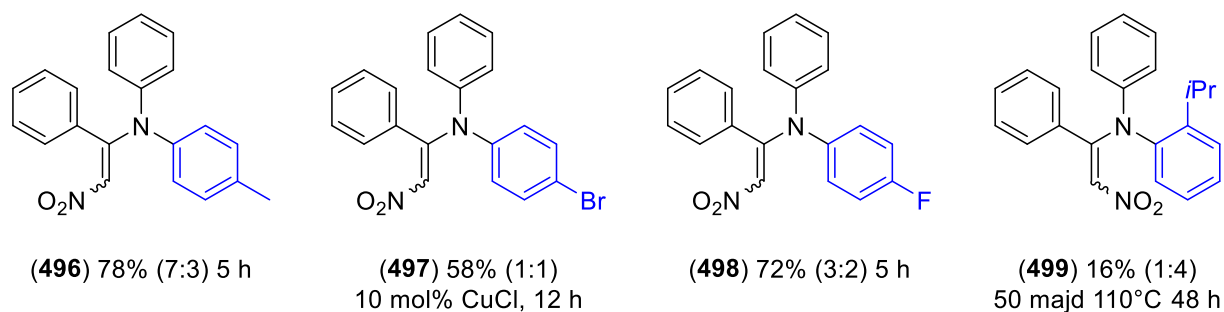
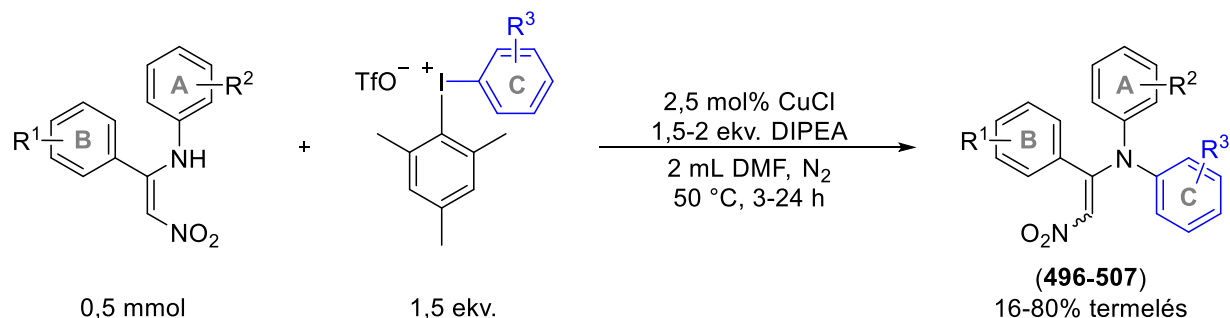
A (*Z*)-*N*-(2-nitro-1-fenilvinil)anilin (481) *N*-fenilezési reakcióját 0,5 mmol méretben elvégezve, majd a nyersterméket tisztítva 66% termeléssel kaptunk egy sárga színű szilárd anyagot (482). A vegyület <sup>1</sup>H NMR spektruma alapján megállapítottuk, hogy a kiindulási *Z*-geometriájú vegyület a kapcsolást követően *E*- és *Z*-izomerek 1:1 arányú keverékét eredményezte. Ez a jelenség általánosan megfigyelhető volt minden származék esetében. A benzaldehidből (**B** gyűrű = fenil) és 3,4-dimetilanilinből felépített nitroenamint a rézkatalizált *N*-arilezési reakcióba vittük és a terméket (483) 88% termelés mellett izoláltuk. Az *E/Z* arány ezúttal 5:3-nak adódott. A 3,4-diklórfenil- (484) és az elektronhiányosabb 4-nitrofenil származékot (485) elfogadható 51% és 57% termeléssel kaptuk meg.



138. ábra. Aromás nitroenaminok *N*-fenilezése fenil-(*m*-ezitil)jodónium-triflát (223) sóval.

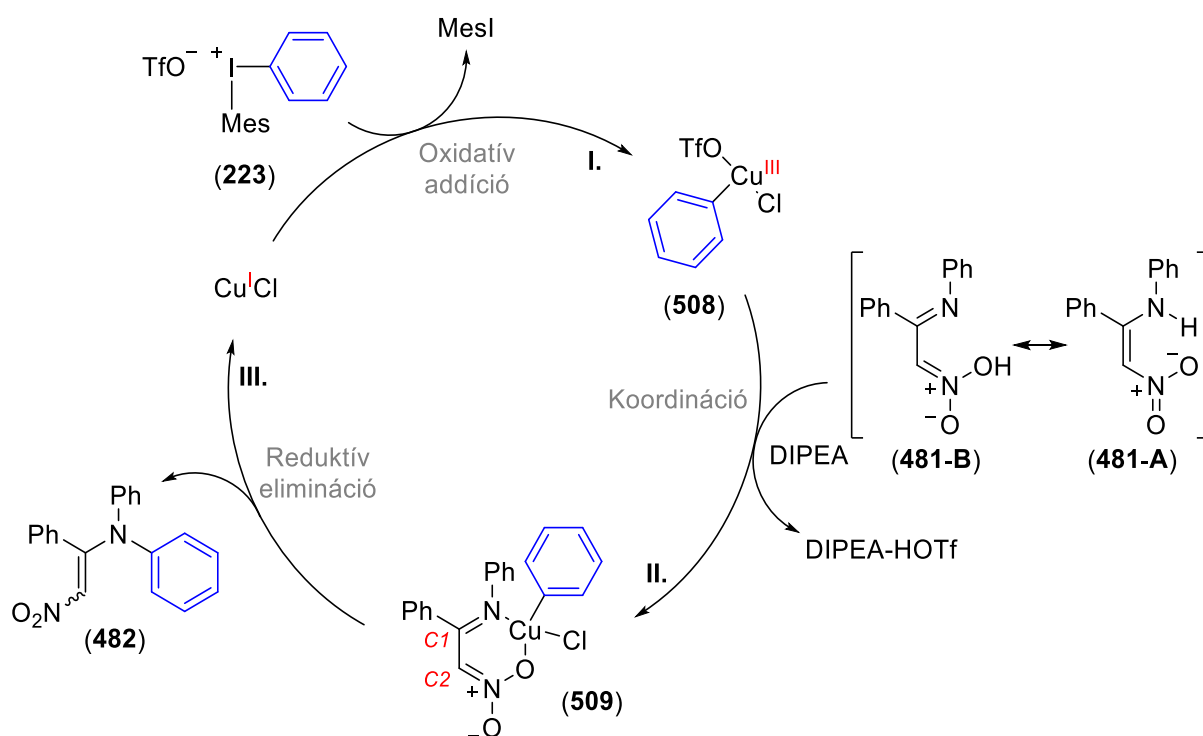
A (B) gyűrűn *para* pozícióban elhelyezett metilcsoport jelenléte mellett változtatva az A gyűrű szubsztituenseit megfigyeltük, hogy a fenilszármazék (486) 48% termeléssel érhető el 1:1 *E/Z* arány mellett, a 3,4-dimetilfenil származék esetén (487) pedig nagyon jó, 82% (*E/Z*=7:3) adódik. A 4-klór-fenil (488) analóg előállítását 58%-kal valósítottuk meg, ahol is az *E/Z* arány megfordult.

A **(B)** gyűrűn *para* pozícióban klórt viselő fenilnitroenamint a fenil-(mezitil)jodónium-trifláttal (**223**) reagáltatva a várt (**489**) terméket 70% termeléssel kaptuk. Az anilin (**A**) gyűrűjén elhelyezett 4-klór (**490**) 4-nitro- (**491**) és 3,4-dimetil funkciók (**492**) az *N*-arilezésési reakciót lényegesen nem befolyásolták, 57-74% termeléssel jutottunk a színes vegyületekhez. Az erősen elektronszívó nitrocsoporthoz a **B** gyűrű kettes pozíciójában elhelyezve 62% termelést jegyeztünk fel, mely a (**483**, **487**, **492**) 3,4-dimetilfenil származékokhoz képest alacsonyabbnak adódott. A **(B)** 4-es pozíciójában lévő nitro funkció jelenlétében a termék (**494**) a fenil- (**482**), 4-metilfenil- (**486**) és a 4-klórfenil-származékhoz (**489**) képest is jobb, 79% termeléssel képződött. Mindazonáltal az **A** gyűrűn elhelyezett *para*-klór (**495**) alacsonyabb 42% termelést eredményezett.



139. ábra. Aromás nitroenaminok *N*-arilezése nemszimmetrikus aril-(mezitil)jodónium-triflát sókkal.

A fenil-(mezitil)jodónium-triflát sóval (**223**) elvégzett fenilezési reakciók mellett vizsgáltuk az aromás nitroenaminok rézkatalizált *N*-arilezését is, melyhez aril-(mezitil)jodónium-triflát sókat használtunk fel (139. ábra). A (*Z*)-*N*-(2-nitro-1-fenilvinil)anilint (**481**) 4-metilfenil(mezitil)jodónium trifláttal reagáltatva az *N*-tolil (**496**) termék 7:3 arányú *E/Z* keveréke 78% termeléssel volt megkapható. A difenilnitroenamin nitrogénjének arilezését elvégeztük 4-bróm- és 4-fluorfenil-jodóniumsóval, melyek a várt termékeket eredményezték (**497**) 58% és (**498**) 72% termeléssel. Az *orto* pozícióban elhelyezett izopropilcsoport jelenlétében sokkal kevesebb termék (**499**) képződött, a magasabb hőmérséklet és hosszabb reakcióidő ellenére. A difenilnitroenamin  $\alpha$ -naftilezése egyáltalán nem eredményezett terméket. A (**B**) gyűrű 4-es pozíciójában elhelyezve az elektronszívó nitro funkciós csoportot elvégeztük a nitroenamin 4-metilfenilezési (**500**), 4-fluorfenilezési (**501**), 4-brómfenilezési reakcióját (**502**), amely rendre 71%, 69% termelést és a bróm esetén alacsonyabb, 47% termelést eredményezett. Az arilezőszer fenilcsoportjának 4-es pozíciójában észtert elhelyezve az arilezést követően a vörös színű terméket (**503**) 54% termeléssel kaptuk meg, mely az 6:5 arányban tartalmazta az *E* és *Z* izomereket. A 3-nitrofenil és 3,4-dimetilfenil aromás gyűrűket viselő nitroenamin *N*-(3-brómfenilezése) csak 1 nap után is csak 24% termelést adott. A 4-klórfenil analóg 4-brómfenilezése 55%-kal a várt terméket (**505**) adta, a tolilezése pedig nagyon jó 80% termeléssel (**506**) ment végbe. 3 ekvivalens DIPEA alkalmazásával lehetőségünk volt bemutatni, hogy a nemszimmetrikus jodóniumsók felhasználásával a nitroenamin nitrogénje az eljárásban akár piridilezhető is.



140. ábra. Az aromás nitroenaminok rézkatalizált *N*-arilezésének feltételezett mechanizmusa.

Kutatásunk során szubsztituált benzaldehydekből és anilinekből felépített változatos szerkezetű aromás nitroenaminok és nemszimmetrikus aril-(mezitil)jodónium-triflátok rézkatalizált reakciójában *N*-arilezést valósítottunk meg, mely a nitroenaminoktól szokatlan reaktivitásnak mondható. Az átalakítást kiterjesztve vizsgáltuk a nitroenaminok és az ariljodóniumsók oldaláról az elektronküldő, elektronszívó és nagy térigényű csoportok hatását.

Az elvégzett kísérletek tapasztalatai és az irodalomban publikált hasonló átalakítások alapján (pl. 54. ábra) egy mechanizmust javasoltunk az aromás nitroenaminok rézkatalizált *N*-arilezési reakciójára (140. ábra). Az erős oxidálószerként viselkedő fenil-(mezitil)jodónium-triflát (**223**) a réz(I)-klorid katalizátorral egy oxidatív addíciós lépésben (**I.**) egy nagy elektrofililitású fenilréz(III) intermediert képezhet (**508**), mely a bázikus közegben deprotonálódott nitronnal (**481-B**) egy koordinációs komplexet alkot (**509, II.**). A réz(III)-komplex (**509**) a redukzív eliminációs lépésben (**III.**) elbomlik, miközben kialakul az új C-N kötés. A (*Z*)-*N*-(2-nitro-1-fenilvinil)anilin belső hidrogénhidas kötés-stabilizációjának (**481-A**) megszűnésével és az egyszeres *C1-C2* kötés menti kis energiájú rotációs gát miatt megtörténhet a kettőskötés izomerizációja, és így *E*- és *Z*-izomerek keverékét kapunk.

Az elért eredményeket a *The Journal of Organic Chemistry* (ACS) című szaklapban publikáltuk.<sup>762</sup>

## 6. Összefoglaló

Doktori kutatómunkám során aromás vegyületek regioszelektív funkcionálásával foglalkoztam, amelyet átmenetifém-katalizátor jelenlétében nemszimmetrikus jodóniumsók felhasználásával valósítottam meg.

A közvetlen kapcsolási kísérletek elvégzéséhez előállítottam aril-(fluoralkil)jodóniumsókat és aril-(fluoralkenil)jodónium-triflát sókat. Vizsgáltam a kiváló elektrofil tulajdonságokkal rendelkező aril-(2,2,2-trifluoretil)jodóniumsók előállíthatóságát és stabilitását különböző aromás vegyületekből és ásványi savakból kiindulva. Megállapítottam, hogy a reagensként való alkalmazáshoz az aromás részletként mezitilént, anionként triflátot érdemes választani. A mezitilén-(2,2,2-trifluoretil)-jodónium-triflát előállítását 100 mmol méretben, kiváló termeléssel hajtottam végre. Elsőként valósítottam meg az irodalomból korábban nem ismert, és rendkívül bomlékonynak bizonyuló aril-(2,2-difluoretil)jodónium-triflátok szintézisét. Ezt követően 1*H*,1*H*-perfluorpropil-jodidból, aromás vegyületekből és trifluormetánszulfonsavból kiindulva 5-37 mmol méretben kvantitatív termelés mellett jutottam az aril-(2,2,3,3,3-pentafluorpropil)jodónium-triflát sókhoz, melyeket hidrogén-fluorid eliminációjával járó reakcióban a korábban nem ismert, különleges tárolási körülményeket nem igénylő (Z)-aril-(2,3,3,3-tetrafluorprop-1-en-1-il)jodónium-triflát sókká alakítottam.

Elsőként vizsgáltam a mezitil-(2,2,2-trifluoretil)jodónium-triflát só alkalmazhatóságát palládiumkatalizált irányított C-H aktiválási reakcióban. Megállapítottam, hogy az átalakítással acetanilidek közvetlen reakcióban *orto*-trifluoretilezhetők. A reakciókörülmények optimalizálása során megállapítottuk, hogy a C(sp<sup>2</sup>)-C(sp<sup>3</sup>) kötés hatékony kialakításához inert diklórmétán oldószerre, 7,5 mol% palládium(II)-acetát katalizátorra, és trifluorecetsavra van szükség. A C-H aktiválás részletesebb megértése érdekében *in situ* infravörös spektroszkópai módszerrel reakciókövetés mellett vizsgáltuk a kétmagvú palládiumkomplex keletkezését és alacsony hőmérsékletű reakcióját mezitil-(2,2,2-trifluoretil)jodónium-triflát sóval. A kísérletek elvégzése során megállapítottuk, hogy a trifluoretilezési reakció lényegében a trifluorecetsav hozzáadásának pillanatában indul meg, és a kezdetben heves reakcióban 1-3 óra alatt a kívánt termékhez juthatunk. Az optimális reakciókörülmények ismeretében 1 mmol méretben vizsgáltuk az *orto*-trifluoretilezési reakció kiterjeszthetőségét. Az enyhe reakciókörülmények alkalmazásával 43 új trifluoretilezett acetanilid-származékot állítottunk elő 47-95% termeléssel. Eredményeinket 2016-ban az *Angewandte Chemie Int. Ed.* tudományos folyóiratban publikáltuk.<sup>735</sup>

Az anilidek mellett megvalósítottuk aromás karbamidok közvetlen C-H aktiválás útján végrehajtott trifluoretilezési reakcióját, melyre korábban az irodalomban nem volt példa. A reakciókörülmények optimalizálásával a kezdetben domináns *N*-alkileződési mellékreakciót a beadagolási sorrend és a trifluorecetsav mennyiségének növelésével kiküszöböltük, így egy kemoszelektív aromás magban történő palládiumkatalizált, irányított trifluoretilezési reakcióhoz jutottunk. Az átalakítással 34 új *orto*-trifluoretilezett *N*-arilureát állítottunk elő 53-95% termeléssel, melyről az *Advanced Synthesis & Catalysis* című tudományos újságban 2017-ben számoltunk be.<sup>736</sup>

Eredményeinkre építve más kutatócsoportokban megvalósították benzo[h]kinolinok,<sup>763</sup> *N*-alkilbenzamidok,<sup>764</sup> 2-fenilkinazolinonok,<sup>765</sup> és 3-acetilindolok *C4*-trifluormetilezési reakcióját C-H aktiválás útján,<sup>766</sup> valamint elméleti kémiai alapokon vizsgálták a trifluorecetsav jelentőségét a C-H aktiválási reakcióban.<sup>767</sup>

A fluoralkiljodóniumsók reaktivitása alapján vizsgáltam a (*Z*)-mezitil-(2,3,3,3-tetrafluorpropenil)jodónium-triflát alkalmazhatóságát is a palládiumkatalizált irányított C-H aktiválási reakciókban, melyre az irodalomban nem találunk példát. Megállapítottam, hogy 75 °C-on 1,2-diklóretán oldószerben, trifluorecetsav jelenlétében az *orto*-tetrafluorpropenilezés kiterjeszthető aromás amidokra, karbamidokra, és benzamidokra is. Mindeddig 20 új fluoralkenilezett származékot izoláltam, de tervezzük további származékok előállítását, és a jövőben az eredmények közzétételét egy publikáció formájában.

A szobahőmérsékleten és 75 °C-on végrehajtott palládiumkatalizált irányított C-H aktiválási reakciók során több esetben is a reaktivitás váratlan és drasztikus csökkenését tapasztaltuk. A felmerülő szterikus hatásokra és az irodalomban széleskörűen megfigyelt *orto*-szubsztituens jelenlétéből fakadó gátlásra kvantumkémiai számítások eredményei alapján adtunk magyarázatot. Jelenleg egy általános elmélet kidolgozásán dolgozunk, mellyel lehetőségünk lesz előrejelezni az *orto*-C-H aktiválás lehetőségét vagy gátoltságát.

Nemszimmetrikus diariljodóniumsók felhasználásával megvalósítottuk változatos szerkezetű aromás nitroenaminok *N*-arilezését. A rézkatalizált arilezési reakciót enyhe körülmények között végeztük el és 26 vegyület szintézisét valósítottuk meg. Eredményeinket a *The Journal of Organic Chemistry* tudományos szaklapban publikáltuk 2017-ben.<sup>762</sup>

## 7. Summary

During my PhD research I studied regioselective functionalization of aromatic systems, using transitional metal catalysts and non-symmetrical iodonium salts.

First, I synthesized aryl (fluoroalkyl)iodonium salts and aryl (fluoroalkenyl)iodonium triflate reagents for direct coupling reactions. Starting from aromatic compounds and mineral acids the synthesis and the stability of aryl (2,2,2-trifluoroethyl)iodonium salts were investigated. Based on the experiments I concluded that the mesityl as aromatic ring and triflate as anion is necessary for their synthetic application as an electrophilic reagent. The mesityl (2,2,2-trifluoroethyl)iodonium triflate salt was prepared in 100 mmol scale with excellent yield. I developed the synthesis of the previously unknown aryl (2,2-difluoroethyl)iodonium triflate salts which proved to be unstable at room temperature. In addition to this, the preparation of aryl (2,2,3,3,3-pentafluoropropyl)iodonium triflates was performed in 5-37 mmol scale with quantitative yields starting from 1*H*,1*H*-perfluoropropyl iodide, aromatic materials and trifluoromethanesulfonic acid. Next, these salts underwent in a hydrogen fluoride elimination reaction and yielded new (*Z*)-aryl (2,3,3,3-tetrafluoroprop-1-en-1-yl)iodonium triflate salts, which does not require any special storage conditions.

Second, the application of the mesityl (2,2,2-trifluoroethyl)iodonium triflate was studied in palladium-catalyzed C-H bond activation reactions. I found that the acetanilides can be trifluoroethylated regioselectively in the *ortho*-position of the aromatic core. Due to the optimization study, we know that the C(sp<sup>2</sup>)-C(sp<sup>3</sup>) bond formation takes place efficiently in dichloromethane solvent and 7.5 mol% palladium(II) acetate in the presence of trifluoroacetic acid. In order to understand the C-H bond activation, online *in situ* infra-red spectroscopy experiments have been performed. In this way, we have scrutinized the formation of bimetallic palladium complexes and their low-temperature reaction with mesityl (2,2,2-trifluoroethyl)iodonium triflate salt. We have discovered that the *ortho*-trifluoroethylation reaction basically started when the trifluoroacetic acid added, and the product forms quickly in 1-3 hours. With the optimized reaction conditions in our hand, the scope and limitations of the trifluoroethylation reaction have been investigated in 1 mmol scale. Using our mild trifluoroethylation procedure, 43 new acetanilide derivatives were synthesized in 43-95% yield. The trifluoroethylation method was published in 2016 in *Angewandte Chemie International Edition*.<sup>735</sup>

Third, we have discovered the possibility of unprecedented C-H trifluoroethylation of aromatic ureas. The direct alkylation reaction of ureas was unknown before our development. With the optimization of reaction conditions we could suppress the initially dominant *N*-alkylation side-reaction, to perform the *ortho*-trifluoroethylation of the aromatic systems. By the elevation of the amount of trifluoroacetic acid we reached the desired chemoselective palladium-catalyzed C-H bond activation reaction. The reaction was expanded to electron-rich and electron-poor aromatic ureas and we could isolate 34 new compounds in 53-95% yield, and the results have been published in *Advanced Synthesis & Catalysis*, 2017.<sup>736</sup>

Based on our work, different research groups expanded the trifluoroethylation reaction to benzo[*h*]quinolines,<sup>763</sup> *N*-alkyl benzamides,<sup>764</sup> 2-phenyl quinazolinones,<sup>765</sup> and *C4*-functionalization of 3-acetyl indoles by C-H activation.<sup>766</sup> The effect of trifluoroacetic acid has been studied using quantum chemical calculations.<sup>767</sup>

Besides the fluoroalkylation reactions the application of (*Z*)-mesityl (2,3,3,3-tetrafluoropropenyl)iodonium triflate salt in C-H bond activation also have been established. We have originally discovered that the *ortho*-fluoroalkenylation takes place at 75 °C in 1,2-dichloroethane, trifluoroacetic acid, and palladium catalyst. Although, the results have not yet been published, we have demonstrated the applicability of the catalytic conditions for the fluoroalkenylation of aromatic amides, ureas and benzamides.

Performing the fluoroalkylation and fluoroalkenylation reactions by C-H bond activation, we have observed unexpected and dramatic decrease of reactivity in certain cases. Although, the arising steric effects originating from the *ortho* substituent was known literally, but not explained. Based on quantum chemical calculations we have clarified the concept and defined the meaning in detail. Now we working on a general and comprehensive theory, which may be able to predict the opportunity or the hindrance of *ortho*-C-H activation.

We performed C-N bond formation reaction between diverse aromatic nitroenamines and non-symmetrical diaryliodonium salts. This copper-catalyzed transformation was feasible in mild reaction conditions and we were able to expand the scope for 26 examples. Our results have been published as a special issue article (2017) in *The Journal of Organic Chemistry*.<sup>762</sup>



## 8. Függelék - Kísérleti leírások

A következő kísérleti részben tömören foglalom össze az elvégzett kémiai átalakítások, reakció-optimalizálások pontos receptjeit és az előállított termék jellemzésére szolgáló fizikai-kémiai és spektroszkópiai paramétereket. A kísérleti munka során az előállított kiindulási vegyületek szerkezeti azonosítását elvégztük, az adatok rendelkezésre állnak, azonban a fejezet rövidebbé érdekében az irodalomban szereplő kiindulási vegyületek előállításához csak a felhasznált általános eljárási módszereket ismertetem. Természetesen, az új vegyületek karakterizálása minden egyes esetben teljes részletességgel megtalálható.

### 8.1. Általános kísérleti körülmények ismertetése

A kísérleti munka során felhasznált vegyszereket finomvegyszer-forgalmazó cégektől vásároltuk meg (Merck, Sigma-Aldrich, TCI Chemicals, Alfa Aesar, Apollo Scientific, Fluorochem, VWR, Molar Chemicals). A kiindulási anyagokat – amennyiben erre külön nem hívom fel rá a figyelmet – minden további tisztítás nélkül használtuk fel.

A vékonyréteg-kromatográfiás vizsgálatokat Merck DC vékonyréteg lapokat használtunk fel, F<sub>254</sub> érzékenyített 0,25 mm-es Kieselgel 60 bevonattal. Az előhívást elsőként 254 nm-es UV lámpával végeztük, majd a VRK lapokat kálium-permanganát előhívóval (1,5 g KMnO<sub>4</sub>, 10 g K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>, 1,25 mL 10%-os NaOH, 200 mL desztillált víz) is megjelenítettük. Eluensként különböző arányú hexánból és etil-acetátból készült elegyeket használtunk, melyeket minden esetben a retenciós faktorokkal együtt adok meg. Az oszlopkromatográfiás tisztítást különböző méretű, sajátkezűleg előkészített 40-60 µm-es szilikagéllal töltött oszlopokon vagy Biotage Isolera Prime egykolonnás HPFC rendszerű változtatható hullámhosszú UV/VIS detektorral szerelt flash kromatográfiás készülékkel 10, 25, 50, 100 grammos Biotage SNAP KP-Sil 50 µm-os normálfázisú flash kolonnán izokratikus vagy gradiens elúciót alkalmazva végeztem.

A tisztított száraz végtermékek olvadáspontjait egy Büchi 501 készülék segítségével határoztuk meg.

Az egydimenziós <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C és <sup>19</sup>F NMR spektrumokat egy Bruker Avance 250 MHz PFT, Varian VNMR-400, VNMR-600 spektrométerek segítségével vettük fel CDCl<sub>3</sub>, CD<sub>3</sub>CN, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> vagy DMSO-d<sub>6</sub> oldószerben. A kémiai eltolódás értékek ppm-ben értendők, az <sup>1</sup>H és <sup>13</sup>C spetrumok kémiai eltolódás értékei az oldószermaradványok karakterisztikus „maradék” <sup>1</sup>H és <sup>13</sup>C jeleihez képest referáltuk. A <sup>19</sup>F spektrum jeleit a CFC<sub>3</sub> standard fluor kémiai eltolódására vonatkoztattuk. A csatolási állandókat (*J*) Hertzben (Hz) adtam meg és a felhasadási mintázatokat a következőképpen rövidítem: szinglet (s), széles (ellaposodó) szinglet (bs), dublet (d), triplet (t), kvartet (q), pentet (pent), sextet (sex), heptet (hept), octet (oct), multiplet (m). A szerkezetek meghatározását a standard <sup>1</sup>H, <sup>13</sup>C és <sup>19</sup>F méréseken túl estenként <sup>1</sup>H – <sup>13</sup>C kétdimenziós korrelációs mérések segítették. Ezeket a VARIAN programkönyvtárban található gHSQCAD illetve gHMBCAD pulzusszekvenciákkal mértük. A fluorviniljodóniumsók korlátozott CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>-ben történő oldódása a <sup>13</sup>C spektrumok mérését a <sup>19</sup>F-ral csatoló szerek alacsony jelintenzitása miatt rendkívül időigényessé tette. A direkt <sup>13</sup>C mérést ezért néhány esetben gyorsabb, protondetektált kétdimenziós méréssel helyettesítettük, a protonált

szeneket HSQC a kvaterner szeneket HMBC módszerrel detektáltuk, a  $^{19}\text{F}$  jelenlétét pedig a  $^{19}\text{F}$  méréssel igazoltuk.

Az infravörös spektrumokat egy Mettler Toledo ReactIR™ 15 készüléken AgX DiComp gyémánt, 6 mm  $\times$  1,5 m (ezüst-halogenid), üvegszáloptikás szonda segítségével MCT detektor használata mellett vettük fel. A szilárd és olaj halmazállapotú tiszta kiindulási és célvegyületek IR spektrumait gyémánt ATR-en vettük fel. Az *in situ* reakciók követése 15 másodperces mintavételezés mellett 2500-650  $\text{cm}^{-1}$  hullámszám-tartományban, 8  $\text{cm}^{-1}$  felbontás, egyszeres erősítés (Gain) alkalmazásával rögzítettük, vízgőz korrekciót, alapvonal korrekciót, normalizációt, simítást és hő-mérséklet kalibrációt nem alkalmaztunk, a spektrumokból kivontuk az oldószer (DCM) spektrumát.

A konverziók meghatározásához és a tisztaságvizsgálatokhoz FID detektorral szerelt Agilent 5890 típusú gázkromatográfot (30 m hosszú 0,25 mm belső átmérőjű kolonna 0,25  $\mu\text{m}$  HP-5MS bevonattal,  $\text{H}_2$  vivőgáz alkalmazása mellett) használtunk. A GC-MS méréseket egy Agilent 6890N gázkromatográf (30 m hosszú 0,25 mm belső átmérőjű kolonna 0,25  $\mu\text{m}$  HP-5MS bevonattal, He vivőgáz alkalmazása mellett) és Agilent 5973 tömegspektrométer (Ion forrás: EI+, 70eV, 230 °C; interfész: 300 °C) kombinált készülék segítségével végeztük. A tiszta termékek és kiindulási anyagok esetén 1 mg/mL koncentrációjú mintákat készítünk (oldószer: etil-acetát, diklórmetán, aceton, dietil-éter vagy hexán). A trifluoretilezés esetén a 0,05 mmol / 0,5 mL méretű reakciókövetések esetén meghatározott időközönként 50  $\mu\text{L}$  mintát vettünk, majd azt 2 mL térfogatra hígítottuk (diklórmetánnal vagy acetonnal). A mintabomlási vizsgálatokhoz 10  $\mu\text{L}$  klór-benzol belső standardot használtunk. A kívánt céltermék hasznos konverzióját a termék és a kiindulási vegyület csúcsalatti TIC területének hányadosaként határoztuk meg.

A nagyfelbontású tömegspektrumok felvételéhez Agilent 6230 típusú TOFMS készüléket (Jet Stream elektropray ionizáció, pozitív ion mód) használtunk, és a 0,1-0,3  $\mu\text{L}$  mennyiségű mintákat közvetlenül injektáltuk Agilent 1260 HPLC készülék segítségével (0,5 mL/perc áramlási sebességgel, 0,1% hangyasavat tartalmazó 70%-os acetonitril-víz elegyben). A Jet Stream paraméterei: 10,0 L/perc sebességű 325 °C-os  $\text{N}_2$  szárítógáz, 10 psi nyomású porlasztó gáz ( $\text{N}_2$ ), 4000 V kapillárisfeszültség, a sheath gáz hőmérséklete 325 °C és sebessége 7,5 L/perc, a TOFMS pereméterei: 120 V fragmentor feszültség, szűrőpotenciál 120 V, OCT 1 RF Vpp: 750V. A spektrumokat 100-2500 m/z tartományban 250 ml/spektrum szkennelési sebességgel vettük fel, és az Agilent MassHunter B.03.01 szoftver segítségével értékeltük ki.

A céltermékek termelésértékeit minden esetben az 1 ekvivalens, vagyis a legkevesebb mennyiségben rendelkezésre álló kiindulási anyaghoz viszonyítva adom meg. A dolgozatban a kiindulási anyagok közül, csak az új vegyületek karakterizálását adom meg, az irodalomban ismert kiindulási vegyületeket nem tüntetem fel.

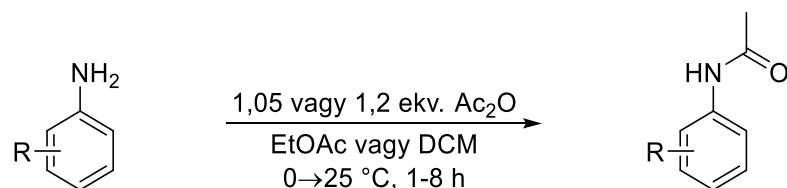
A röntgendiffrakciós szerkezetek és a DFT módszerrel számított szerkezetek megjelenített modelljeit a CYLview programmal készítettem.<sup>768</sup>

## 8.2. Kiindulási vegyületek előállítása és karakterizálása

### 8.2.1. Aromás amidok előállítása

Az acetanilid és *N*-aril-amid kiindulási vegyületeket jól ismert acilezési eljárásokkal állítottuk elő. Az *N*-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaboran-2-il)fenil)acetamid (**510**, CAS: 214360-60-8) és a 1-fenilpirrolidin-2-on (**474**, CAS: 4641-57-0) kiindulási anyagokat a Sigma-Aldrich vegyszerforgalmazó cégtől vásároltuk meg. A szubsztituált acetanilid-származékokat ecetsavanhidrid felhasználásával készítettük, míg a további *N*-arilamidokat a megfelelő karbonsav-klorid alkalmazásával állítottuk elő.

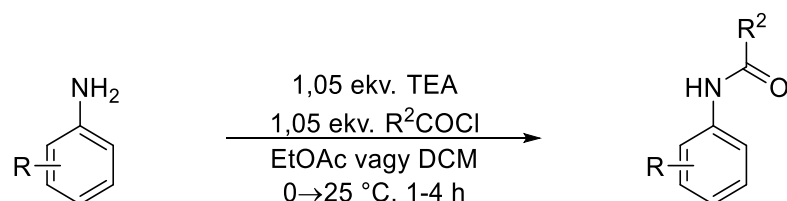
#### 8.2.1.1. Acetanilidek előállítása ecetsav-anhidrid felhasználásával



Egy 100 mL-es gömblombikot keverőmaggal láttunk el, majd bemértük az *anilinszármazékot* (15 mmol), 40 mL *etil-acetát* vagy *diklórmetán* oldószert és az oldatot kevertetés közben 0 °C-ra hűtöttük. Ezt követően lassan, kis adagokban adtuk hozzá az *ecetsav-anhidridet* (15,75 mmol, 1,49 mL vagy 18 mmol, 1,7 mL) és hagytuk szobahőmérsékletűre melegedni az oldatot. Az oldatból időnként mintát vettünk VRK analízis céljából és a reakció teljes lejátszódásáig, a kiindulási anilinszármazék teljes átalakulásáig kevertettük (1-8 óra).

A reakcióelegyet óvatosan cc. telített nátrium-hidrogén-karbonát oldattal és egyszer telített nátrium-klorid oldattal extraháltuk, majd a szerves fázist elválasztva az oldatot kihevített magnézium-szulfáton szárítottuk. Az szerves fázist rotációs vákuumbepárló készülék segítségével szárazra pároltuk, majd kristályosítással tisztítottunk.

#### 8.2.1.2. *N*-arilamidok előállítása karbonsav-klorid és aril-aminok felhasználásával

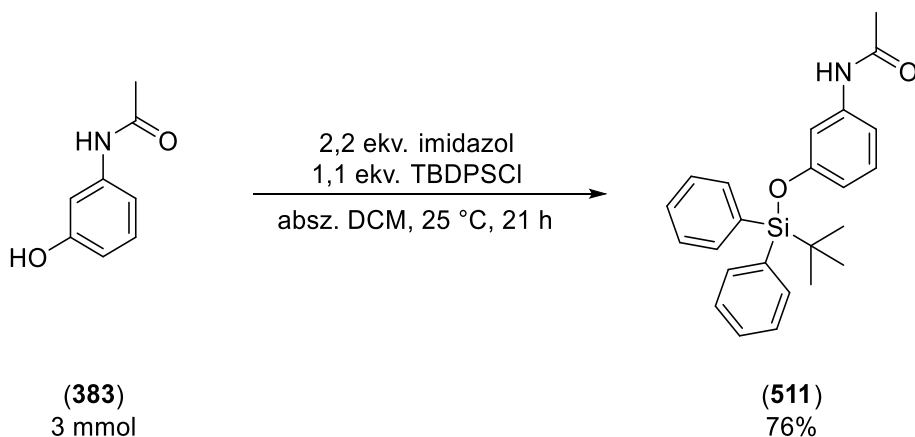


Egy 100 mL-es gömblombikot keverőmaggal láttunk el, majd bemértük az *anilinszármazékot* (15 mmol), 40 mL *etil-acetát* vagy *diklórmetán* oldószert és *trietyl-amint* (15,75 mmol, 2,2 mL) bázist. Az oldatot kevertetés közben 0 °C-ra hűtöttük. Ezt követően lassan, kis adagokban adtuk hozzá a *savklorid oldatát* (15,75 mmol 15 mL *oldószerben*) és hagytuk szobahőmérsékletűre melegedni az oldatot. Az oldatból időnként mintát vettünk VRK analízis céljából és a reakció teljes lejátszódásáig, a kiindulási anilinszármazék teljes átalakulásáig kevertettük (1-4 óra).

A reakcióelegyből kivált fehér csapadékot (trietyl-amin-hidroklorid) kiszűrtük, az oldószerrel mostuk majd az anyalúgot választótölcsérbe töltöttük. Az oldatot egyszer desztillált vízzel, kétszer telített nátrium-hidrogén-karbonát oldattal és egyszer telített nátrium-klorid oldattal extraháltuk, majd a

szerves fázist elválasztva az oldatot kihevített magnézium-szulfáton szárítottuk. Az szerves fázist rotációs vákuumbepárló készülék segítségével szárazra pároltuk, majd kristályosítással tisztítottunk.

### 8.2.1.3. *N*-(3-((*tert*-butildifenilszil)oxi)fenil)acetamid előállítása



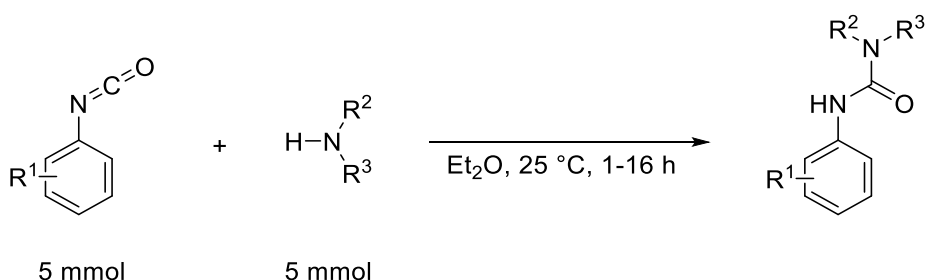
Egy 25 mL-es gömblombikba bemérünk *N*-(3-hidroxifenil)acetanidot (**383**, 3 mmol, 453 mg) és imidazolt (6,6 mmol, 300 mg) majd keverőmaggal látjuk el. Kevertetés közben feloldjuk 15 mL diklórmetán oldószerben majd hozzáadunk *tert*-butildifenilszilil-kloridot (3,3 mmol, 0,858 mL). A reakcióelegyből fehér csapadék válik ki. Az oldatot 21 órán keresztül kevertetjük, majd egy elválasztótölcsérbe mossuk 15 mL diklórmetán oldószerrel. A szerves fázist 3×20 mL desztillált vízzel extraháljuk, elválasztjuk és a szerves fázist kihevített magnézium-szulfát hozzáadásával szárítjuk. Ezt követően az oldatot rotációs vákuumbepárló segítségével bepároljuk. Nyersterméként egy halványsárga olajat kapunk, amit oszlopkromatográfiás eljárás segítségével tisztítunk meg (állófázis: szilikagél, eluens: hexán - etil-acetát elegy, izokratikus elúció).

**(511)**<sup>769,770</sup> Fehér szilárd, 0,891 mg (2,29 mmol 76%).  $R_f = 0,53$  (hexán: etil-acetát = 1:1). **OP**: 111-112 °C. **<sup>1</sup>H NMR** (250 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  9,83 (s; 1H); 7,67 (d;  $J = 5,7$  Hz; 4H); 7,53 – 7,36 (m; 6H); 7,27 (s; 1H); 7,13 (d;  $J = 8,0$  Hz; 1H); 6,98 (t;  $J = 8,1$  Hz; 1H); 6,32 (d;  $J = 7,8$  Hz; 1H); 1,98 (s; 3H); 1,03 (s; 9H). **<sup>13</sup>C NMR** (63 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  168,2; 155,1; 140,5; 135,0; 132,2 (4C); 130,1 (2C); 129,2 (2C); 128,0 (4C); 113,8; 112,1; 110,3; 26,3 (3C); 24,0; 19,0. **MS** (EI; 70 eV):  $m/z$  (%): 389(4); 333(10); 332(36); 256(6); 255(21); 254(100); 236(4); 213(9); 212(7); 200(4); 199(22); 197(4); 185(4); 181(9); 167(6); 152(4); 141(5); 135(4); 105(10); 77(6). **HRMS**  $m/z$  számolt: C<sub>24</sub>H<sub>28</sub>NO<sub>2</sub>Si [M+H]<sup>+</sup> 390,1884 mért: 390,1889. **IR** (ATR) 1659; 1592; 1551; 1480; 1424; 1372; 1178; 1156; 1107; 1021; 1003; 954; 939; 865; 842; 820; 779; 742; 701; 689 cm<sup>-1</sup>.

### 8.2.2. Aromás ureák előállítása

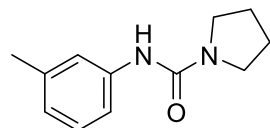
Az aromás karbamidokat három úton állítottuk elő: **A**) Izocianát és amin addíciós reakciójával. **B**) *N,N*-dimetilkarbamoil-klorid és anilinek reakciójával. **C**) Anilinekből és fenil-kloroformátból kapott karbamátok átaminálásával.

#### 8.2.2.1. *N*-arilurea származékok előállítása aril-izocianátok felhasználásával



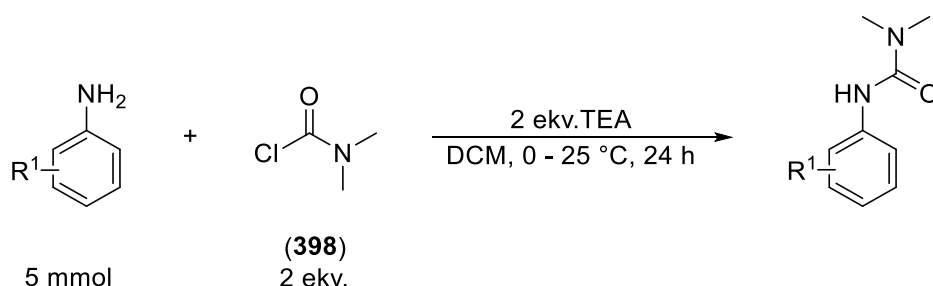
Egy 50 mL-es gömblombikot keverőmaggal látunk el és bemérjük az *anilinszármazékot* (5 mmol) és 5 mL *dietil-éter* oldószert adunk hozzá. Ezt követően az *aril-izocianát oldatát* (5 mmol 5 mL dietil-éterben) lassan hozzácepegetjük 25 °C-on és a reakcióelegyet 1-16 órán át kevertetjük. Az oldatból kiváló csapadékot leszűrjük, mossuk dietil-éterrel. A nyersterméket átkristályosítással tisztítjuk.

#### 8.2.2.1.1. *N*-(*m*-tolil)pirrolidin-1-karboxamid



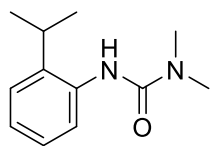
(**512**) Fehér szilárd, 375 mg (1,85 mmol 37%).  $R_f = 0,29$  (hexán: etil-acetát = 1:1). **MP**: 121-122 °C.  $^1\text{H NMR}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,29 (s; 1H); 7,22 – 7,08 (m; 2H); 6,83 (d;  $J = 5,9$  Hz; 1H); 6,34 (s; 1H); 3,56 – 3,27 (m; 4H); 2,31 (s; 3H); 2,02 – 1,80 (m; 4H).  $^{13}\text{C NMR}$  (63 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ , 154,5; 139,3; 139,1; 129,0; 124,1; 120,8; 117,1; 46,4; 26,0; 21,9. **MS** (EI; 70 eV):  $m/z$  (%): 204(34); 160(2); 133(16); 104(10); 98(100); 91(12); 77(16); 70(27); 55(91). **HRMS**  $m/z$  számolt  $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  205,1341 mért: 205,1338. **IR** (ATR) 1656; 1589; 1544; 1428; 1391; 1335; 1290; 1257; 1231; 1182; 1163; 873; 776; 757; 690  $\text{cm}^{-1}$ .

#### 8.2.2.2. *N*-arilurea származékok előállítása dimetilkarbamoil-klorid alkalmazásával

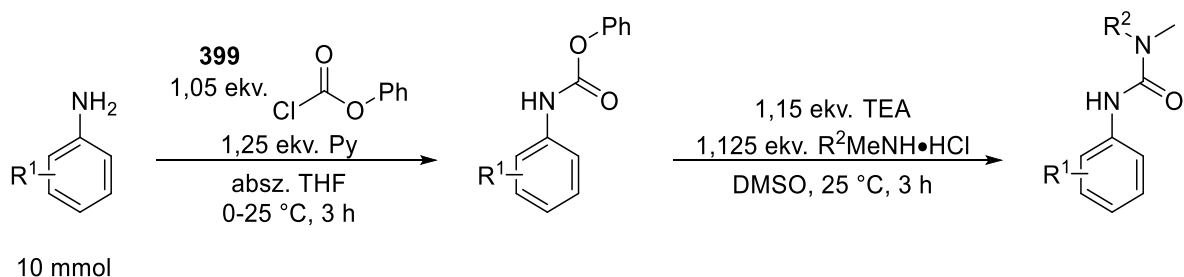


Irodalmi recept alapján.<sup>771</sup> Egy 50 mL-es gömblombikot keverőmaggal látunk el és bemérjük az *anilinszármazékot* (5 mmol) 5 mL *diklórmetán* oldószert és trietil-amint (10 mmol, 1,4 mL) adunk hozzá és az oldatot 0 °C-ra hűtjük jeges vizes hűtés segítségével. Ezt követően fecskendő és tű segítségével hozzácepegetjük a *N,N*-dimetilkarbamoil-kloridot (**398**, 10 mmol, 921  $\mu\text{L}$ ). A reakcióelegyet 25 °C-on 24 órán keresztül kevertetjük, majd tört jégre öntjük és etil-acetáttal extraháljuk. A szerves fázist 2M sósavoldattal, desztillált vízzel és telített nátrium-klorid oldattal mossuk. A szerves fázist elválasztva az oldatot kihevített magnézium-szulfát hozzáadásával szárítjuk, majd szűrjük, és rotációs vákuumbepárló segítségével szárazra pároljuk. A keletkező nyersterméket etil-acetátból történő kristályosítással tisztítjuk.

#### 8.2.2.2.1. 3-(2-izopropilfenil)-1,1-dimetilurea



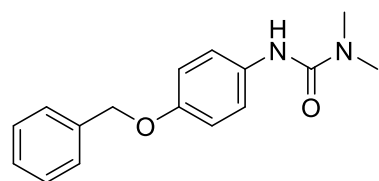
(**513**) Fehér szilárd, 499 mg (2,4 mmol 48%).  $R_f = 0,22$  (hexán: etil-acetát = 1:1). **OP**: 107-108 °C.  $^1\text{H NMR}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,25 (dd;  $J = 7,5$ ; 1,9 Hz; 1H); 7,14 (p;  $J = 7,1$  Hz; 2H); 6,41 (s; 1H); 3,04 (p;  $J = 6,6$  Hz; 1H); 3,01 (s; 6H); 1,25 (d;  $J = 6,8$  Hz; 6H).  $^{13}\text{C NMR}$  (63 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  156,9; 140,4; 135,8; 126,7; 125,8; 125,3; 124,9; 37,1; 33,7; 28,4; 23,4. **MS** (EI; 70 eV):  $m/z$  (%): 206(5); 161(33); 146(17); 134(20); 118(8); 91(11) 77(8); 72(100). **HRMS**  $m/z$  számolt:  $\text{C}_{12}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  207,1497 mért: 207,1494. **IR** (ATR) 1630; 1540; 1503; 1447; 1365; 1287; 1242; 1197; 1163; 1085; 1067; 1026; 761; 735; 686  $\text{cm}^{-1}$ .

8.2.2.3. *N*-arilurea származékok előállítása *N*-aril-fenilkarbamátokból kiindulva

Irodalmi recept alapján.<sup>772</sup> Egy 100 mL-es gömblobbikot keverőmaggal látunk el és bemérjük az *anilinszármazékot* (10 mmol, 20 mL vízmentes *tetrahidrofuran* oldószert adunk hozzá és 0 °C-ra hűtjük jeges vizes hűtéssel. Ezt követően a 0 °C-os oldathoz kevertetés közben hozzámérünk *piridint* (12,5 mmol, 1,02 mL) és *fenil-kloroformátot* (**399**, 10,3 mmol, 1,78 mL). 5 perc elteltével az oldatot kiemeljük a hűtőfürdőből és hagyjuk 25 °C-ra melegedni, majd további 1-3 órán át kevertetjük. A reakcióidő letelte után az oldatot etil-acetáttal hígítjuk, 1M sósavval, desztillált vízzel, majd telített nátrium-hidrogén-karbonát oldattal és végül telített nátrium-klorid oldattal extraháljuk. A szerves fázist elválasztva az oldatot kihevített magnézium-szulfát hozzáadásával szárítjuk, majd szűrjük, és rotációs vákuumbepárló segítségével szárazra pároljuk. A keletkező nyersterméket etil-acetátból történő kristályosítással tisztítjuk.

Egy 100 mL-es gömblobbikot keverőmaggal látunk el, majd bemérjük a *karbamátszármazékot* (4 mmol) és az *amin-hidroklorid* sót (4,5 mmol). Oldószerként 8 mL *dimetil-szulfoxidot* majd trietil-amin (4,6 mmol) bázist mérünk hozzá. A reakcióelegyet 25 °C kevertetjük 1-3 órán át, a reakció lejátszódásáig. A reakcióelegyet etil-acetáttal hígítjuk, választótölcsérbe öntjük majd desztillált vízzel kétszer, 1 M sósavoldattal, desztillált vízzel, 1 M nátrium-hidroxid és telített nátrium-klorid oldattal mossuk. A szerves fázist elválasztva az oldatot kihevített magnézium-szulfát hozzáadásával szárítjuk, majd szűrjük, és rotációs vákuumbepárló segítségével szárazra pároljuk. A keletkező nyersterméket etil-acetátból történő kristályosítással tisztítjuk.

## 8.2.2.3.1. Metil 2-(4-(3,3-dimetilureido)fenil)-acetát

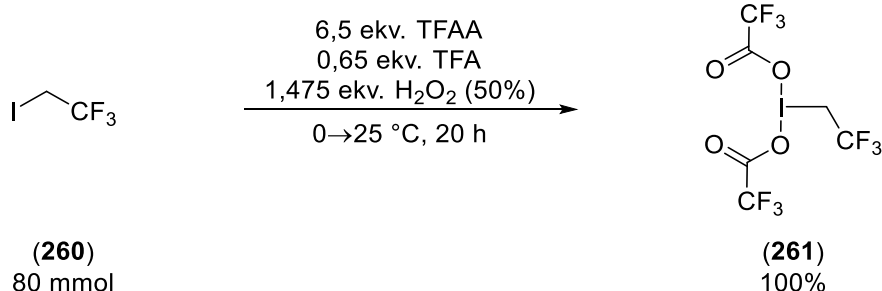


(**514**) Fehér szilárd, 547 mg (2,32 mmol 58%).  $R_f = 0,12$  (hexán: etil-acetát = 1:1), **OP**: 116-117 °C.  $^1\text{H NMR}$  (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,26 (d;  $J = 8,5$  Hz; 2H); 7,08 (d;  $J = 8,5$  Hz; 2H); 6,61 (s; 1H); 3,59 (s; 3H); 3,49 (s; 2H); 2,90 (s; 6H).  $^{13}\text{C NMR}$  (63 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  172,7; 156,2; 138,6; 130,0; 128,7; 120,6; 52,4; 40,9; 36,9. **MS** (EI; 70 eV):  $m/z$  (%): 236(12); 191(8); 177(8); 133(5); 120(2) 104(3); 91(2);

77(9); 72(100). **HRMS**  $m/z$  számolt:  $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_3\text{Na}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  259,1059 mért: 259,1058. **IR** (ATR) 1659; 1592; 1551; 1480; 1424; 1372; 1178; 1156; 1107; 1021; 1003; 954; 939; 865; 842; 820; 779; 742; 701; 689  $\text{cm}^{-1}$ .

### 8.2.3. Aril-(1*H*,1*H*-fluoralkil)jodóniumsók szintézise

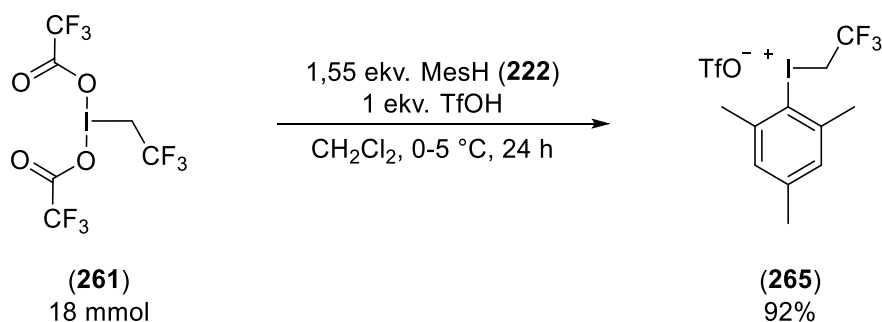
#### 8.2.3.1. (2,2,2-Trifluoretil)- $\lambda^3$ -jodadiil-bisz(2,2,2-trifluoracetát)



Egy 250 mL-es gömblombikba bemérünk *trifluorecetsav-anhidridet* (520 mmol, 72 mL), és *trifluorecetsavat* (52 mmol, 520  $\mu\text{L}$ ) majd az elegyet 0 °C-ra hűtjük jeges vizes fürdő segítségével. A lombikot keverőmaggal és szeptummal látjuk el. Ezt követően kevertetés közben fecskendő és tű segítségével becsepegtetjük a *hidrogén-peroxid oldatot* (50% vizes oldat, 118 mmol, 8 mL) és 5 percig kevertetjük, majd becsepegtetjük a 2,2,2-trifluoretil-jodidot (80 mmol, 8 mL) rövid ideig kevertetjük, majd a hűtőfürdőből kivéve hagyjuk szobahőmérsékletűre melegedni az oldatot és további 20 órán át kevertetjük. Ezután a fehér opálos oldatot rotációs vákuumbepárló segítségével 25 °C-on bepároljuk és egy színtelen olajhoz jutunk (5-10 °C-on fehér szilárd anyaggá fagy).

(261)<sup>636,637</sup> Fehér szilárd anyag, mely szobahőmérsékleten elfolyósodik, kvantitatív termelés. <sup>1</sup>H NMR (250 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  = 4,93 (q;  $J$  = 10,0 Hz; 2H). <sup>19</sup>F NMR (235 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -63,2; -73,4.

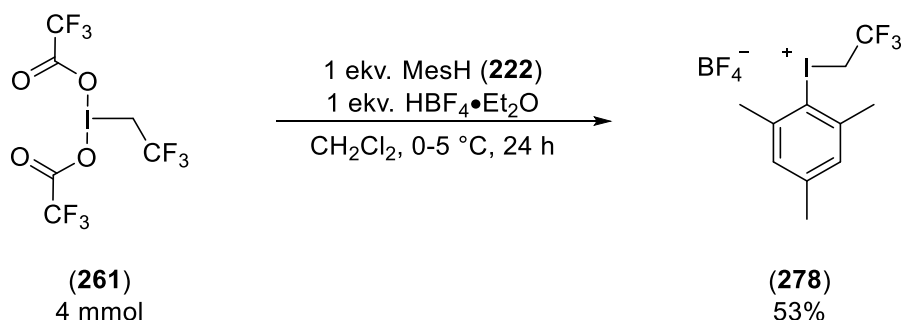
#### 8.2.3.2. Mezítill-(2,2,2-trifluoretil)jodónium-trifluormetánszulfonát



Egy 100 mL-es gömblombikba bemérünk (2,2,2-trifluoretil)- $\lambda^3$ -jodadiil-bisz(2,2,2-trifluoracetátot) (261, 18 mmol, 7,847 g) és 30 mL *abszolút diklórmetánt* adunk hozzá oldószerként. A lombikot keverőmaggal és szeptummal látjuk el, majd jeges vizes hűtést alkalmazva 0 °C-ra hűtjük az oldatot. Ezt követően fecskendő és tű segítségével becsepegtetünk *mezitilént* (222, 28 mmol, 3,88 mL) és néhány perc kevertetést követően *trifluormetánszulfonsavat* (18 mmol, 1,6 mL). A kezdetben halványsárga reakcióelegy azonnal vörös színűvé változik. Az oldatot 24 órán át 0-5 °C között tartjuk hűtőszekrényben, majd rotációs vákuumbepárló segítségével 25 °C-on bepároljuk. Sötétvörös olajhoz jutunk, melyet dietil-éterrel eldörzsölünk, és a keletkező fehér szilárd anyagot szűrjük, dietil-éterrel mossuk, majd nagyvákuumban 25 °C-on szárítjuk, szobahőmérsékleten tároljuk.

(265)<sup>646</sup> Fehér szilárd, 8,15 g (17 mmol; 92%), **OP**: 114 °C. <sup>1</sup>H NMR (250 MHz, DMSO)  $\delta$  = 6,95 (s; 2H); 5,01 (q;  $J$  = 7,5 Hz; 2H); 2,35 (s; 6H); 2,19 (s; 3H). <sup>13</sup>C NMR (63 MHz, DMSO)  $\delta$  141,5; 137,2; 128,0; 104,3; 59,3 (q;  $J$  = 34,0); 29,2; 20,3. <sup>19</sup>F NMR (235 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -61,9; -78,6. **HRMS**  $m/z$  számolt:  $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{I}$  [M]<sup>+</sup> 329,0009; mért 329,0014. **IR** (ATR) 2036; 1454; 1395; 1279; 1227; 1160; 1130; 1059; 1022; 854; 839  $\text{cm}^{-1}$ .

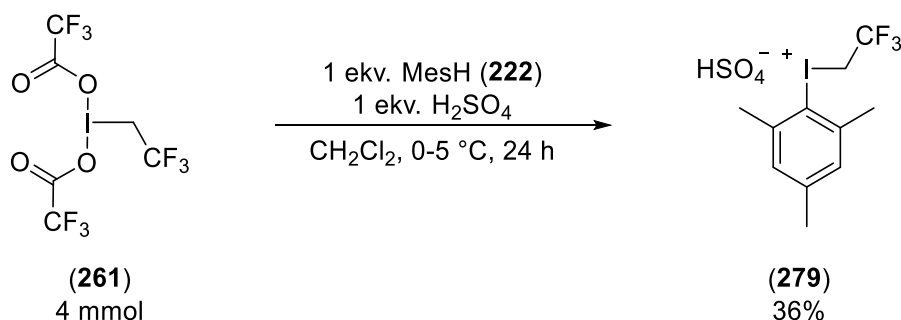
## 8.2.3.3. Mezitil-(2,2,2-trifluoretil)jodónium-tetrafluorborát



Egy 25 mL-es gömblombikba bemérünk (2,2,2-trifluoretil)- $\lambda^3$ -jodadiil-bisz(2,2,2-trifluoracetátot) (261, 4 mmol, 1,744 g) és 5 mL abszolút diklórmetánt adunk hozzá oldószerként. A lombikot keverőmaggal és szeptummal látjuk el, majd jeges vizes hűtést alkalmazva 0 °C-ra hűtjük az oldatot. Ezt követően fecskendő és tű segítségével becsepegtetünk mezitilént (222, 4 mmol, 557  $\mu$ L) és néhány perc kevertetést követően tetrafluor-bórsav dietil-éter komplexét (4 mmol, 544  $\mu$ L). A kezdetben halványsárga reakcióelegy azonnal sötétbarna színűvé változik. Az oldatot 24 órán át 0-5 °C között tartjuk hűtőszekrényben, majd rotációs vákuumbepárló segítségével 25 °C-on bepároljuk. Sötétbarna olajhoz jutunk, melyet dietil-éterrel eldörzsölünk, és a keletkező szilárd anyagot szűrjük, hexánnal és dietil-éterrel mossuk, majd nagyvákuumban 25 °C-on szárítjuk, szobahőmérsékleten tároltuk.

(278) Törtfehér szilárd, 882 mg (2,12 mmol, 53%), <sup>1</sup>H NMR (250 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  6,92 (s; 2H); 4,98 (q;  $J$  = 8,7 Hz; 1H); 3,85 (q;  $J$  = 9,6 Hz; 1H); 2,32 (s; 6H); 2,16 (s; 3H), <sup>19</sup>F NMR (235 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  -73,6 (t;  $J$  = 8,7 Hz); -75,8 (t;  $J$  = 9,7 Hz); -148,5; -148,5 – -148,6 (m).

## 8.2.3.4. Mezitil-(2,2,2-trifluoretil)jodónium-hidrogén-szulfát

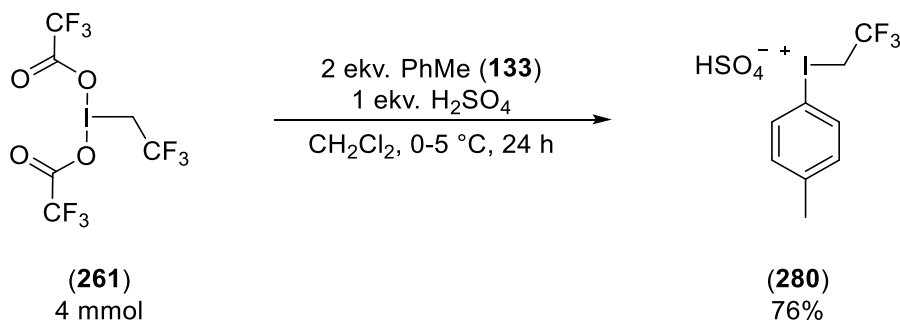


Egy 25 mL-es gömblombikba bemérünk (2,2,2-trifluoretil)- $\lambda^3$ -jodadiil-bisz(2,2,2-trifluoracetátot) (261, 4 mmol, 1,744 g) és 5 mL abszolút diklórmetánt adunk hozzá oldószerként. A lombikot keverőmaggal és szeptummal látjuk el, majd jeges vizes hűtést alkalmazva 0 °C-ra hűtjük az oldatot. Ezt követően fecskendő és tű segítségével becsepegtetünk mezitilént (222, 4 mmol, 557  $\mu$ L) és néhány perc kevertetést követően kénsavat (96%, 4 mmol, 213  $\mu$ L). A kezdetben halványsárga reakcióelegy azonnal sötétbarna színűvé változik. Az oldatot 24 órán át 0-5 °C között tartjuk hűtőszekrényben, majd rotációs vákuumbepárló segítségével 25 °C-on bepároljuk. Sötétbarna olajhoz jutunk, melyet dietil-éterrel eldörzsölünk, és a keletkező szilárd anyagot szűrjük, hexánnal és dietil-éterrel mossuk, majd nagyvákuumban 25 °C-on szárítjuk, szobahőmérsékleten tároltuk. A vegyület néhány nap alatt elbomlott.



(279) Világosbarna szilárd, 613 mg (1,44 mmol, 36%).  $^1\text{H NMR}$  (250 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  11,00 (s, 2H) 6,85 (s; 2H); 3,86 (q;  $J = 9,6$  Hz; 2H); 2,33 (s; 6H); 2,16 (s; 3H).  $^{19}\text{F NMR}$  (235 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  -73,3 (t;  $J = 9,3$  Hz); -75,7 (t;  $J = 9,7$  Hz).

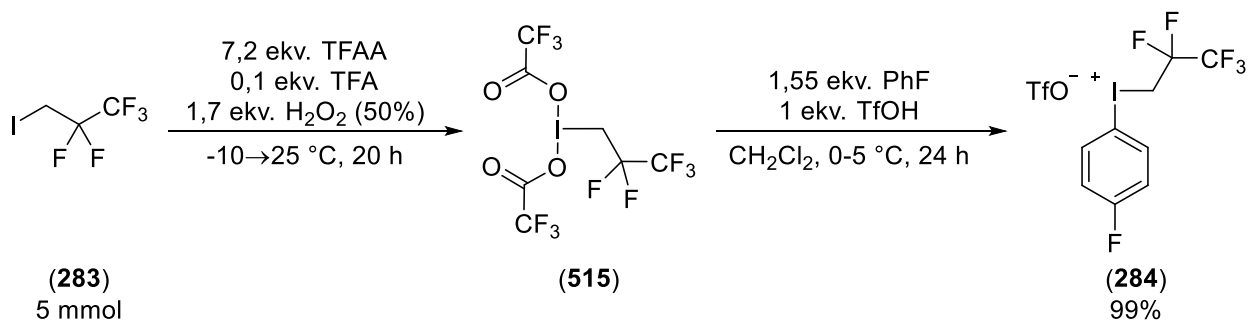
#### 8.2.3.5. *p*-Tolil(2,2,2-trifluoretil)jodónium-hidrogén-szulfát



Egy 25 mL-es gömblombikba bemérünk (2,2,2-trifluoretil)- $\lambda^3$ -jodadiil-bisz(2,2,2-trifluoroacetátot) (261, 4 mmol, 1,744 g) és 5 mL *abszolút diklórmetánt* adunk hozzá oldószerként. A lombikot keverőmaggal és szeptummal látjuk el, majd jeges vizes hűtést alkalmazva 0 °C-ra hűtjük az oldatot. Ezt követően fecskendő és tű segítségével becsepegtetünk *toluolt* (133, 8 mmol, 852  $\mu\text{L}$ ) és néhány perc kevertetést követően *kénsavat* (96%, 4 mmol, 213  $\mu\text{L}$ ). A kezdetben világosbarna reakcióelegy azonnal sötétbarna színűvé változik. Az oldatot 24 órán át 0-5 °C között tartjuk hűtőszekrényben, majd rotációs vákuumbepárló segítségével 25 °C-on bepároljuk. Sötétbarna olajhoz jutunk, melyet dietil-éterrel eldörzsölünk, és keletkező szürke szilárd anyagot szűrjük, dietil-éterrel mossuk, majd nagyvákuumban 25 °C-on szárítjuk, szobahőmérsékleten tároljuk. A vegyület érzékeny a levegő nedvességére.

(280) Szürke szilárd, 1,21 g (3,04 mmol, 76%).  $^1\text{H NMR}$  (250 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,75 (s; 5H); 7,55 (d;  $J = 8,1$  Hz; 2H); 6,96 (d;  $J = 8,0$  Hz; 2H); 3,84 (q;  $J = 9,6$  Hz; 2H); 2,21 (s; 3H).  $^{19}\text{F NMR}$  (235 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  -75,8 (t;  $J = 9,6$  Hz).  $^{13}\text{C NMR}$  (63 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  137,5; 137,1; 131,7; 125,6 (q;  $J = 279,7$  Hz); 90,9; 59,5 (q;  $J = 33,3$  Hz); 20,8.

#### 8.2.3.6. (4-fluorfenil)(2,2,3,3,3-pentafluorpropil)jodónium-trifluormetánszulfonát

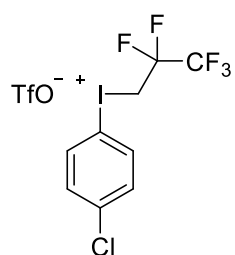


Egy 30 mL-es csavaros szeptumos kupakos üvegcsét mágneses keverőbabával látunk el, az üveg légterét evakuáljuk, és argon gázzal töltjük vissza (3 argon-vákuum ciklus) majd tű és fecskendő segítségével bemérjük a *trifluorecetsav-anhidridet* (36 mmol, 5 mL) és a *trifluorecetsavat* (0,5 mmol, 383  $\mu\text{L}$ ). Az elegyet kriosztát segítségével -10 °C-ra hűtjük kevertetés közben. A hideg oldathoz tű segítségével csepegtetjük hozzá a *hidrogén-peroxid vizes oldatot* (50 m/m%, 8,5 mmol, 727  $\mu\text{L}$ ) kb. 1 perc alatt. Az oldatot 5 percig kevertetjük, hagyjuk 0 °C-ra melegedni és fecskendővel hozzáadjuk cseppenként a *1,1,1,2,2-pentafluorpropil-jodidot* (283, 5 mmol, 664  $\mu\text{L}$ ). Ellenőrizzük, hogy a szeptum ép-e, majd az oldatot alufóliával fedjük le, hogy fény ne érje és hagyjuk felmelegedni szobahőmérsékletre. További 20 órát kevertetjük, az oldat szintelen homogén maradt. Az oldatot

folyékony nitrogénnel hűtött csapdával ellátott rotációs vákuumpárló segítségével szárazra pároljuk. Fehér szilárd anyag keletkezik. Ezt követően a lombikot jeges vizes fürdőbe merítjük és lehűtjük. Hozzácsepegtetünk 5 mL diklórmetán (HPLC minőség) oldószert és 10 perc kevertetést követően a *fluorbenzolt* (7,75 mmol, 727  $\mu$ L) is beadagoljuk, fehér csapadékos oldat keletkezik. További 15 perc kevertetés után Hamilton-fecskendő segítségével lassan csepegtetve bemérjük a *trifluormetánszulfonsavat* (5 mmol, 0,442  $\mu$ L) is, melynek hatására homogén fekete-sötétzöldes színű oldatot kapunk. A reakcióelegyet 1 órán keresztül kevertetjük 0 °C-on majd hűtőszekrénybe helyezzük 1 napra. Ezt követően a reakcióelegyet rotációs vákuumbepárló segítségével 25 °C-on bepároljuk. Fekete olajhoz jutunk, melyet dietil-éterrel és pentánnal eldörzsölünk, fagyasztoóban 2 órán át hűtjük. A kiváló csapadékos anyagot szűrjük, dietil-éterrel mossuk, majd nagyvákuumban 25 °C-on szárítjuk, szobahőmérsékleten tároljuk.

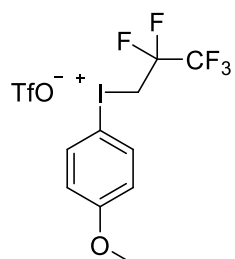
**(284)** Halványsárga szilárd anyag, 2,489 g (4,94 mmol, 99%),  $^1\text{H NMR}$  (250 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ )  $\delta$  8,59 – 7,91 (m; 2H); 7,33 (m; 2H); 4,80 (t;  $J$  = 17,3 Hz; 2H).  $^{19}\text{F NMR}$  (235 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ )  $\delta$  -79,9; -84,6; -105,4 – -105,7 (m); -109,5 (t;  $J$  = 17,3 Hz).  $^{13}\text{C NMR}$  (63 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ )  $\delta$  166,6 (d;  $J$  = 254,4 Hz); 141,3 (d;  $J$  = 9,6 Hz); 120,9; 120,6; 103,6; 35,0 (t;  $J$  = 22,0 Hz).

#### 8.2.3.7. (4-klórfenil)(2,2,3,3,3-pentafluorpropil)jodónium-triflát



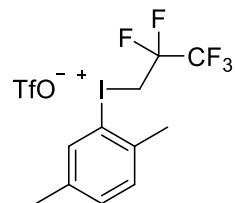
**(285)** Az általános receptet követve a reakciót 5 mmol-os méretben hajtottuk végre. Fehér szilárd, 2,238 g (4,3 mmol, 86%). **OP:** 100-102 °C (bomlik).  $^1\text{H NMR}$  (250 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ )  $\delta$  8,13 (d;  $J$  = 8,7 Hz; 2H); 7,59 (d;  $J$  = 8,8 Hz; 2H); 4,80 (t;  $J$  = 17,3 Hz; 2H).  $^{19}\text{F NMR}$  (235 MHz,  $\text{CD}_3\text{CN}$ )  $\delta$  -79,8; -84,5; -109,3 (t;  $J$  = 17,3 Hz).

#### 8.2.3.8. (4-metoxifenil)(2,2,3,3,3-pentafluorpropil)jodónium-triflát



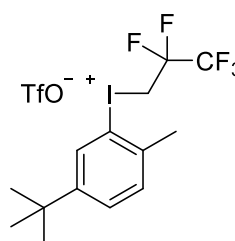
**(286)** Az általános receptet követve a reakciót 5 mmol-os méretben hajtottuk végre. Fehér szilárd, 2,174 g (4,2 mmol, 84%). A vegyület bomlékony így azonnal analitika nélkül továbbalakítottuk, **(316)** származéka alapján a szerkezete megadható.

#### 8.2.3.9. (2,5-dimetilfenil)(2,2,3,3,3-pentafluorpropil)jodónium-triflát

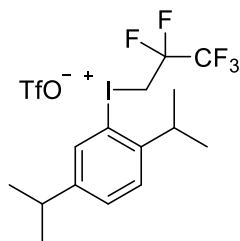


**(289)** Az általános receptet követve a reakciót 5 mmol-os méretben hajtottuk végre. Világosbarna szilárd, 2,535 g (4,93 mmol, 99%).  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, 25 °C,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ )  $\delta$  (ppm): 7,97 (1H, s); 7,45 (2H, m); 4,64 (2H, t,  $J$  = 16,9 Hz); 2,65 (3H, s); 2,40 (3H, s).  $^{19}\text{F NMR}$  (376 MHz, 25 °C,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ )  $\delta$  (ppm): -79,1; -83,8; -109,0 (t,  $J$  = 16,6 Hz).  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz, 25 °C,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ )  $\delta$  (ppm): 138,9 (CH); 135,5 (CH); 131,9 (CH); 33,4 ( $\text{CH}_2$ ); 25,3 ( $\text{CH}_3$ ); 20,6 ( $\text{CH}_3$ ). Csak a protonált szerek HSQC mérés alapján.

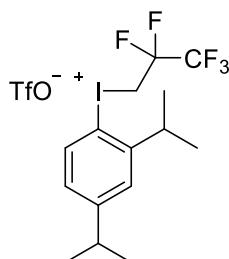
#### 8.2.3.10. (5-(terc-butil)-2-metilfenil)(2,2,3,3,3-pentafluorpropil)jodónium-triflát



**(290)** Az általános receptet követve a reakciót 5 mmol-os méretben hajtottuk végre. Fehér szilárd, 2,504 g (4,50 mmol, 90%). A vegyület az NMR mérések előtt elbomlott, de továbbalakított **(318)** származéka alapján a szerkezete megadható.

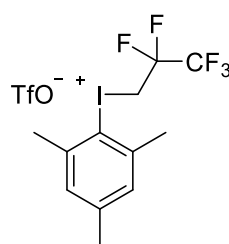
**8.2.3.11. (2,5-diizopropilfenil)(2,2,3,3,3-pentafluorpropil)jodónium-triflát**

(**291**) Az általános receptet követve a reakciót 10 mmol-os méretben hajtottuk végre. Fehér szilárd, 2,461 g (4,32 mmol, 86%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 25 °C, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) δ (ppm): 8,01 (1H, s); 7,59 (1H, d, *J* = 8,0 Hz); 7,48 (1H, d, *J* = 8,0 Hz); 4,66 (2H, t, *J* = 16,9 Hz); 3,11 (1H, m); 2,96 (1H, m); 1,33 (6H; d, *J* = 6,9 Hz); 1,29 (6H, d, *J* = 6,9 Hz). <sup>19</sup>F NMR (376 MHz, 25 °C, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) δ (ppm): -79,1; -83,8; -109,0 (t, *J* = 17,0 Hz). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, 25 °C, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) δ (ppm): 137,2 (CH); 133,5 (CH); 128,8 (CH); 38,5 (CH); 33,9 (CH); 33,5 (CH<sub>2</sub>); 24,1 (2 CH<sub>3</sub>); 23,7 (2 CH<sub>3</sub>). Csak a protonált szén HSQC mérés alapján.

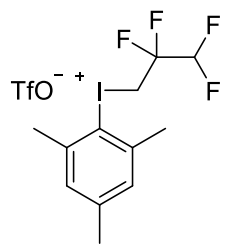
**8.2.3.12. (2,4-diizopropilfenil)(2,2,3,3,3-pentafluorpropil)jodónium-triflát**

(**292**) Az általános receptet követve a reakciót 10 mmol-os méretben hajtottuk végre. Fehér szilárd, 2849 g (4,99 mmol, 99%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 25 °C, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) δ (ppm): 8,06 (1H, d, *J* = 8,3 Hz); 7,38 (1H, d, *J* = 2,2 Hz); 7,18 (1H, dd, *J* = 8,3, 2,2 Hz); 4,63 (2H, t, *J* = 16,8 Hz); 3,12 (1H, m); 2,99 (1H, m); 1,33 (6H; d, *J* = 6,5 Hz); 1,27 (6H, d, *J* = 6,5 Hz). <sup>19</sup>F NMR (376 MHz, 25 °C, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) δ (ppm): -79,1; -83,8; -108,9 (t, *J* = 17,0 Hz). <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, 25 °C, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) δ (ppm): 157,5 (kv.); 152,6 (kv.); 139,4 (CH); 129,4 (CH); 127,7 (CH); 111,5 (kv.); 39,0 (CH); 34,9 (CH); 34,2 (CH<sub>2</sub>); 24,2 (2 CH<sub>3</sub>); 23,9 (2 CH<sub>3</sub>).

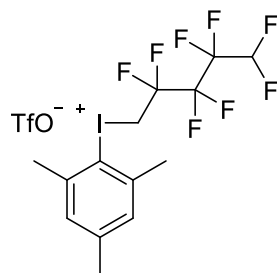
A protonált szén HSQC, míg a kvaterner szén HMBC mérés alapján, a CF<sub>2</sub> és a CF<sub>3</sub> szén nem lettek kimérve.

**8.2.3.13. Mezitil-(2,2,3,3,3-pentafluorpropil)jodónium-triflát**

(**295**) Az általános receptet követve a reakciót több méretben is elvégeztük (5-37 mmol) és minden esetben kvantitatívan a célvegyület keletkezett. Fehér szilárd, 19,3 g (36,5 mmol, 99%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 25 °C, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) δ (ppm): 7,16 (2H, s); 4,46 (2H, t, *J* = 17,1 Hz); 2,66 (6H, s); 2,38 (3H, s). <sup>19</sup>F NMR (376 MHz, 25 °C, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) δ (ppm): -107,4 (t, *J* = 17,1 Hz); -81,9; -77,2. <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, 25 °C, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) δ (ppm): 142,3 (2C); 138,1; 128,2 (2C); 117,4, 100,0 - 120,0 (CF<sub>3</sub>, CF<sub>2</sub>); 68,5 (t, *J* = 28,6 Hz); 29,8 (2C), 20,9.

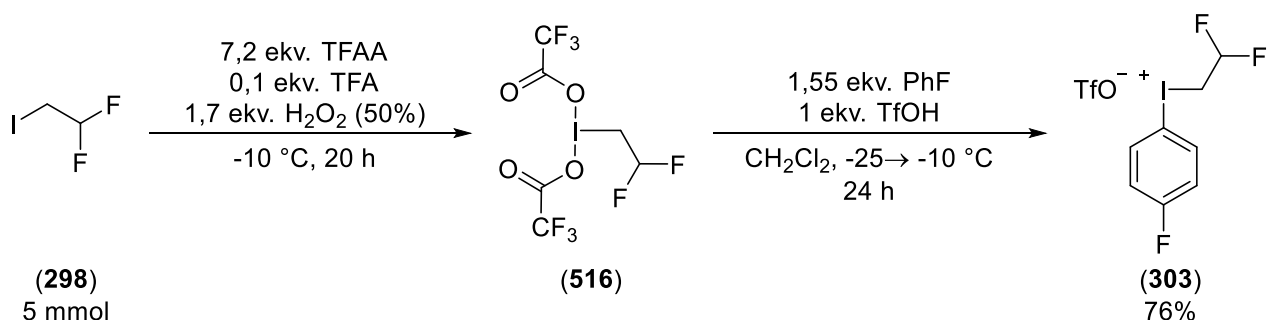
**8.2.3.14. Mezitil-(2,2,3,3,3-tetrafluorpropil)jodónium-triflát**

(**296**) Az általános receptet követve a reakciót 10 mmol-os méretben, (**293**)-ből kiindulva hajtottuk végre. Fehér szilárd, 4,86 g (9,53 mmol, 95%). <sup>1</sup>H NMR (250 MHz, CD<sub>3</sub>CN) δ 7,23 (s; 2H); 6,20 (tt; *J* = 52,4; 3,7 Hz; 1H); 4,56 (t; *J* = 17,4 Hz; 2H); 2,62 (s; 3H); 2,37 (s; 3H). <sup>19</sup>F NMR (235 MHz, CD<sub>3</sub>CN) δ -79,8; -109,7 - -110,0 (m); -136,4 (dt; *J* = 52,4; 3,5 Hz).

**8.2.3.15. Mezitil-(2,2,3,3,4,4,5,5-oktafluorpentil)jodónium-triflát**

(**297**) Az általános receptet követve a reakciót 20 mmol-os méretben, (**294**)-ből kiindulva hajtottuk végre. Fehér szilárd, 12,19 g (20 mmol, 99%). <sup>1</sup>H NMR (400 MHz, 25 °C, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) δ (ppm): 7,19 (2H, s) 6,12 (1H, tt, *J* = 53,0, 5,1 Hz); 4,53 (2H, t, *J* = 17,0 Hz); 2,69 (6H, s); 2,40 (3H, s). <sup>19</sup>F NMR (376 MHz, 25 °C, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) δ (ppm): -137,6; -124,9; -123,3; -105,2; -79,0. <sup>13</sup>C NMR (100 MHz, 25 °C, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) δ (ppm): 143,6 (2C); 131,0 (2C); 138,5; 116,6; 107,4; 100,0 - 120,0 (3CF<sub>2</sub>); 31,2; 27,4 (2C); 21,4.

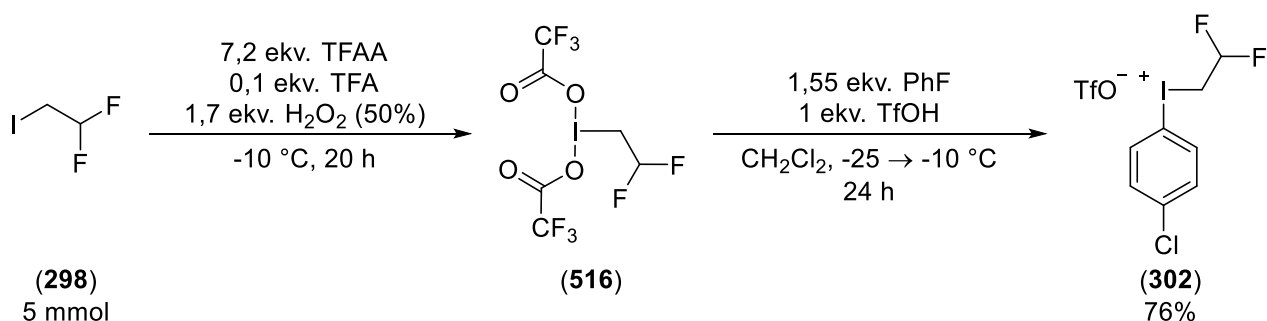
## 8.2.3.16. (2,2-difluoretil)(4-fluorfenil)jodónium-triflát



Egy 20 mL-es csavaros szeptumos kupakos üvegcset mágneses keverőbárával látunk el, az üveg légterét evakuáljuk, és argon gázzal töltjük vissza (3 argon-vákuum ciklus) majd tű és fecskendő segítségével bemérjük a *trifluorecetsav-anhidridet* (36 mmol, 5 mL) és a *trifluorecetsavat* (0,5 mmol, 383 µL). Az elegyet kriosztát segítségével -10 °C-ra hűtjük kevertetés közben. A hideg oldathoz tű segítségével csepegtetjük hozzá a *hidrogén-peroxid vizes oldatot* (50 m/m%, 8,5 mmol, 727 µL) kb. 1 perc alatt. Az oldatot 5 percig kevertetjük, termosztáljuk és fecskendővel hozzáadjuk cseppentként a *pentafluorpropil-jodidot* (298, 5 mmol, 664 µL). Ellenőrizzük, hogy a szeptum ép-e, majd az oldatot alufóliával fedjük le, hogy fény ne érje és további 20 órát kevertetjük -10 °C-on, az oldat szintelen homogén maradt. Ezt követően a kriosztátot -25 °C-ra állítjuk, az oldatot lehűtjük. Hozzácsepegtetünk 5 mL diklórmétánt (HPLC minőség), úgy, hogy az oldat ne melegedjen fel (1-2 perc alatt). 10 perc kevertetést követően a *fluorbenzolt* (7,75 mmol, 727 µL) is beadagoljuk hasonlóan az előzőekhez. Homogén világosbarna oldat keletkezik. További 15 perc kevertetés után Hamilton-fecskendő segítségével lassan csepegtetve bemérjük a trifluormetánszulfonsavat (5 mmol, 0,442 µL), melynek hatására a reakcióelegy azonnal megfeketedik. A reakcióelegyet 1 órán keresztül kevertetjük a -20 °C-on majd hagyjuk felmelegedni -10 °C-ig és további 1 napon át kevertetjük. Ezt követően a reakcióelegyet jeges-vizes hűtés mellett (fénytől védve, Al fóliába burkolva) -10 °C-on nagyvákuum segítségével bepároljuk (1-3 óra). A keletkezett fekete ragacsos bepárlási maradékhoz -20 °C-os dietil-étert és -20 °C-os pentánt adunk. A csapadékos elegyet fagyaszttóban hűtjük 1-2 órát. A kicsapódott halványsárga anyagot hidegen szűrjük, -20 °C-os eluenssel 3-4 alkalommal mossuk, majd az anyagot nagyvákuumban hidegen szárítjuk. A vegyület rendkívül érzékeny, hő hatására azonnal elfolyósodik és megbarnul. Fagyaszttóban 1 hétig tárolható.

(303) Halványsárga szilárd, mely szobahőmérsékleten elfolyósodik és bomlik, 1,65 g (3,79 mmol, 76%). <sup>1</sup>H NMR (250 MHz, CD<sub>3</sub>CN) δ 8,00 – 7,56 (m; 2H); 7,09 – 6,82 (m; 2H); 6,21 (tt; *J* = 52,9; 2,6 Hz; 1H); 4,78 (td; *J* = 14,2; 2,6 Hz; 2H). <sup>19</sup>F NMR (235 MHz, CD<sub>3</sub>CN) δ -76,0; -115,7 – -117,0 (m); -130,1 (dt; *J* = 53,0; 14,2 Hz).

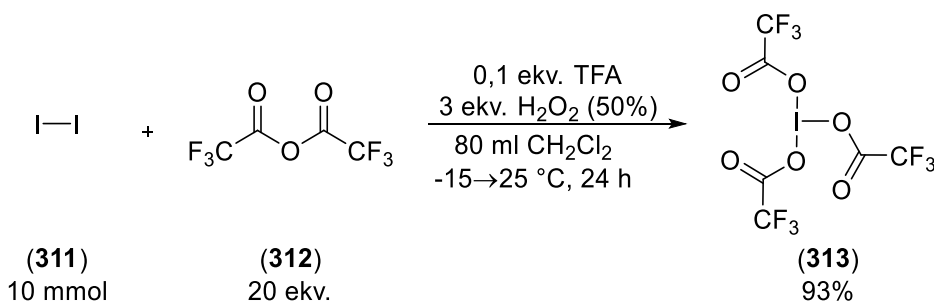
## 8.2.3.17. (2,2-difluoretil)(4-klórphenil)jodónium-triflát



Egy 20 mL-es csavaros szeptumos kupakos üvegcsét mágneses keverőbabával látunk el, az üveg légterét evakuáljuk, és argon gázzal töltjük vissza (3 argon-vákuum ciklus) majd tű és fecskendő segítségével bemérjük a *trifluorecetsav-anhidridet* (36 mmol, 5 mL) és a *trifluorecetsavat* (0,5 mmol, 383 µL). Az elegyet kriosztát segítségével -10 °C-ra hűtjük kevertetés közben. A hideg oldathoz tű segítségével csepegtetjük hozzá a *hidrogén-peroxid vizes oldatot* (50 m/m%, 8,5 mmol, 727 µL) kb. 1 perc alatt. Az oldatot 5 percig kevertetjük, termosztáljuk és fecskendővel hozzáadjuk cseppentként a *pentafluorpropil-jodidot* (**298**, 5 mmol, 664 µL). Ellenőrizzük, hogy a szeptum ép-e, majd az oldatot alufóliával fedjük le, hogy fény ne érje és további 20 órát kevertetjük -10 °C-on, az oldat szintelen homogén maradt. Ezt követően a kriosztátot -25 °C-ra állítjuk, az oldatot lehűtjük. Hozzácsepegtetünk 5 mL diklórmétánt (HPLC minőség), úgy, hogy az oldat ne melegedjen fel (1-2 perc alatt). Két fázis keletkezése esetén erős rázással homogenizáljuk. 10 perc kevertetést követően a *klórbenzolt* (7,75 mmol, 789 µL) is beadagoljuk hasonlóan az előzőekhez. Kezdetben fehér csapadék válik ki majd opálos halványsárga oldat keletkezik. További 15 perc kevertetés után Hamilton-fecskendő segítségével lassan csepegtetve bemérjük a trifluormetánszulfonsavat (5 mmol, 0,442 µL), melynek hatására a reakcióelegy azonnal megfeketedik. A reakcióelegyet 1 órán keresztül kevertetjük a -20 °C-on majd hagyjuk felmelegedni -10 °C-ig és további 1 napon át kevertetjük. Ezt követően a reakcióelegyet jeges-vizes hűtés mellett (fénytől védve, Al fóliába burkolva) -10 °C-on nagyvákuum segítségével bepároljuk (1-3 óra). A keletkezett fekete ragacsos bepárlási maradékhoz -20 °C-os dietil-étert és -20 °C-os pentánt adunk. A csapadékos elegyet fagyasztóban hűtjük 1-2 órát. A kicsapódott halványsárga anyagot hidegen szűrjük, -20 °C-os eluenssel 3-4 alkalommal mossuk, majd az anyagot nagyvákuumban hidegen szárítjuk. A vegyület rendkívül érzékeny, hő hatására azonnal elfolyósodik és megbarnul. Fagyasztóban 1 hétig tárolható.

(**302**) Fehér szilárd, mely szobahőmérsékleten elfolyósodik és bomlik, 480 g (1,06 mmol, 21%). <sup>1</sup>H NMR (250 MHz, CD<sub>3</sub>CN) δ 7,69 (d; *J* = 8,2 Hz; 2H); 7,16 (d; *J* = 8,1 Hz; 2H); 6,21 (tt; *J* = 52,8; 2,7 Hz; 1H); 4,78 (td; *J* = 14,3; 2,6 Hz; 2H). <sup>19</sup>F NMR (235 MHz, CD<sub>3</sub>CN) δ -76,0; -130,1 (dt; *J* = 52,8; 14,2 Hz).

#### 8.2.4. λ<sup>3</sup>-jodántriil-trisz(2,2,2-trifluoracetát)

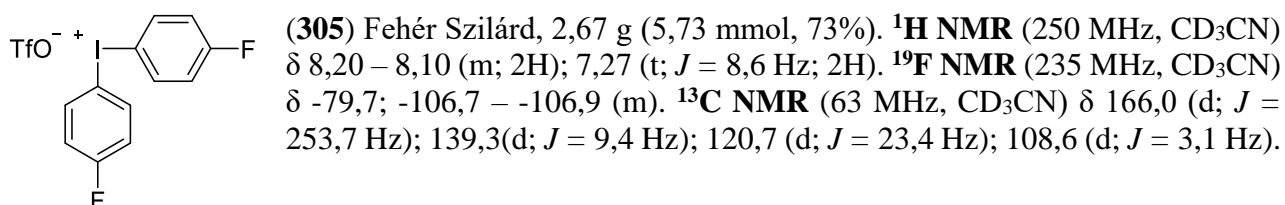


Irodalmi recept alapján.<sup>722,723</sup> Egy 250 ml-es gömblombikot keverőbabával és szeptummal látunk el majd kriosztát segítségével -15 °C-osra hűtött izopropanol fürdőbe merítjük. A lombikba bemérjük a *trifluorecetsav-anhidridet* (200 mmol, 27,8 mL) és a *trifluorecetsavat* (1 mmol, 766 µL) majd 10 percig kevertetjük, hűtjük. Tű és fecskendő segítségével lassan (kb 3 perc alatt) becsepegtetjük a *hidrogén-peroxid vizes oldatát* (50 m/m%, 30 mmol, 1,86 mL) majd további 15 percet kevertetjük. Ezt követően feloldjuk a *jódot* (10 mmol, 2,54 g) 80 mL diklórmétán oldószerben szobahőmérsékleten. A jódos diklórmétán oldatot fecskendő és tű segítségével csepegtetjük a 250 mL-es lombik tartalmához úgy, hogy az ne melegedjen fel (40 perc alatt). Kezdetben a

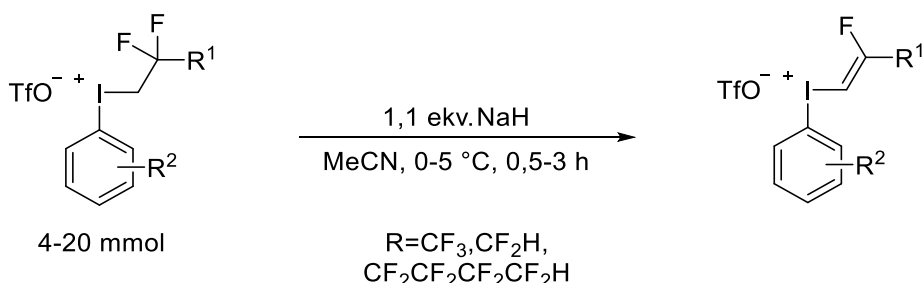
becsepegtetett jódoldat elszíntelenedik, és fehér csapadékos oldat keletkezik. Az oldatot 1 órán át kevertetjük -15 °C-on és hagyjuk szobahőmérsékletűre melegedni. További 24 órán át kevertetjük, melynek következtében egy homogén narancssárga oldatot kapunk. A reakcióelegyet 30-35 °C-on rotációs vákuumbepárló segítségével argon atmoszféra alatt bepároljuk és nagyvákuumban szárítjuk. A lombikban visszamaradó halványsárga tűs kristályokat argon atmoszféra alatt szobahőmérsékleten tároljuk. A vegyület rendkívül korrozív, vízzel érintkezve hevesen reagál.

(313) Halványsárga szilárd, 8,66 g (18,6 mmol, 93%).  $^{19}\text{F}$  NMR (235 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  -72,8.

### 8.2.5. Bisz(4-fluorfenil)jodónium-triflát

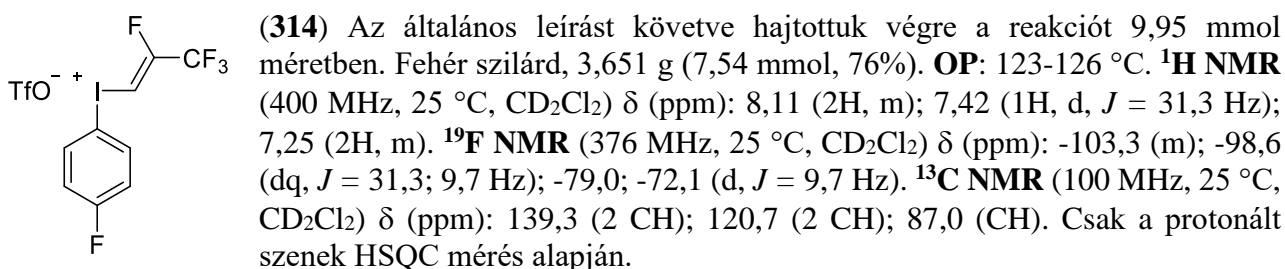


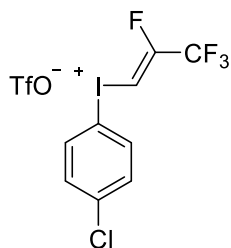
### 8.2.6. Aril-(2,3,3,3-tetrafluorprop-1-en-1-il)jodónium-triflát sók előállítása



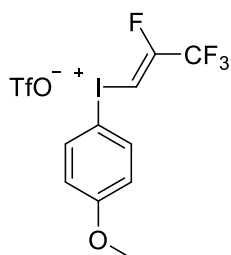
Egy kihevített 250 mL-es gömblombikba bemérjük az aril-(fluoralkil)jodónium-trifluormetánszulfonát sót (10 mmol) majd a lombikot keverőbabával gumiszeptummal látjuk el. A lombik légterét evakuáljuk, és argon gázzal töltjük vissza (3 argon-vákuum ciklus), majd fecskendő és tű segítségével hozzáadunk 65 mL *frissen desztillált abszolút acetonitrilt*. Az oldatot jeges-vizes hűtőfürdő segítségével 0 °C-osra hűtjük, a homogén oldatot erőteljesen kevertetjük. Ezt követően a szeptumot elvátolítjuk és argon gáz bevezetés mellett hozzáadjuk a nátrium-hidridet (60%-os szuszpenzió ásványi olajban, 11 mmol, 440 mg). A reakcióelegy intenzíven habzik. A megfelelő gázvezetésről gondoskodva a reakcióelegyet 0 °C-on kevertetjük 1 órán keresztül. A keletkező narancssárga oldatot celite-n átszűrjük, majd az anyalúgot rotációs vákuumbepárló segítségével szárazra pároljuk. A kapott olajos vagy kristályos nyerstermékhez dietil-étert adunk, üvegbottal eldörzsöljük és fagyasztozóba helyezzük 2 órára. A kristályokat leszűrjük és dietil-éterrel mossuk, majd a terméket forró 1,2- diklórétánból (kb. 4 ml) átkristályosítjuk, majd szűrjük és 25 °C-on nagyvákuum segítségével szárítjuk. A vegyületek teljes karakterizálása még a további kutatás tárgyát képezi.

#### 8.2.6.1. (Z)-(4-fluorfenil)(2,3,3,3-tetrafluorprop-1-en-1-il)jodónium-triflát

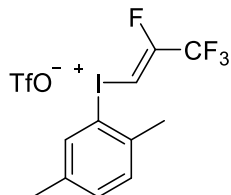


**8.2.6.2. (Z)-(4-klórfenil)(2,3,3,3-tetrafluorprop-1-en-1-il)jodónium-triflát**

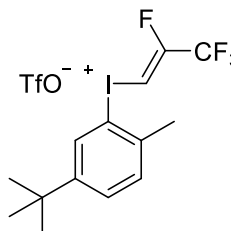
(315) Az általános leírást követve hajtottuk végre a reakciót 4 mmol méretben. Fehér szilárd, 1,162 g (2,32 mmol, 58%). **OP:** 108-112 °C (bomlik). **<sup>1</sup>H NMR** (250 MHz; CD<sub>3</sub>CN) δ 8,19 – 8,04 (m; 2H); 7,61 (d; *J* = 32,3 Hz; 1H); 7,64 – 7,56 (m; 2H). **<sup>19</sup>F NMR** (235 MHz; CD<sub>3</sub>CN) δ -72,8 (d; *J* = 10,1 Hz); -79,8; -99,9 (dq; *J* = 32,4; 10,2 Hz).

**8.2.6.3. (Z)-(4-metoxifenil)(2,3,3,3-tetrafluorprop-1-en-1-il)jodónium-triflát**

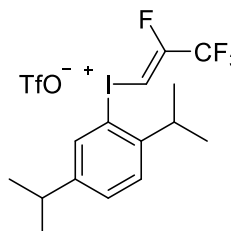
(316) Az általános leírást követve hajtottuk végre a reakciót 4,2 mmol méretben. Szürke szilárd, 1,353 g (2,73 mmol, 65%). **<sup>1</sup>H NMR** (250 MHz; CD<sub>3</sub>CN) δ 8,04 (d, *J* = 9,2 Hz, 2H), 7,60 (d, *J* = 32,6 Hz, 1H), 7,09 (d, *J* = 9,2 Hz, 2H), 7,09 (d, *J* = 9,2 Hz, 2H); 3,86 (s; 3H). **<sup>19</sup>F NMR** (235 MHz; CD<sub>3</sub>CN) δ -72,3 (d; *J* = 10,3 Hz); -79,2; -100,9 (dq; *J* = 32,4; 10,3 Hz).

**8.2.6.4. (Z)-(2,5-dimetilfenil)(2,3,3,3-tetrafluorprop-1-en-1-il)jodónium-triflát**

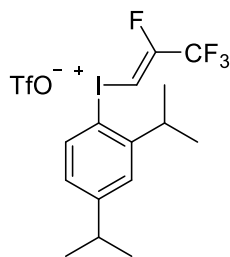
(317) Az általános leírást követve hajtottuk végre a reakciót 4 mmol méretben. Fehér szilárd, 3,651 g (7,54 mmol, 76%). **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, 25 °C, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) δ (ppm): 7,96 (1H, s); 7,45 (2H, m); 7,25 (1H, d, *J* = 31,3 Hz); 2,64 (3H, s), 2,39 (3H, s). **<sup>19</sup>F NMR** (376 MHz, 25 °C, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) δ (ppm): -99,3 (dq, *J* = 31,2, 8,5 Hz); -79,0; -72,0 (d, *J* = 9,0 Hz). **<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, 25 °C, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) δ (ppm): 138,3 (CH); 135,3 (CH); 132,1 (CH); 89,2 (CH); 25,5 (CH<sub>3</sub>), 20,5 (CH<sub>3</sub>). Csak a protonált szén HSQC mérés alapján.

**8.2.6.5. (Z)-(5-(terc-butil)-2-metilfenil)(2,3,3,3-tetrafluorprop-1-en-1-il)jodónium-triflát**

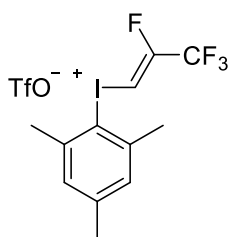
(318) Az általános leírást követve hajtottuk végre a reakciót 4 mmol méretben. Fehér szilárd, 1,145 g (2,14 mmol, 53%). **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, 25 °C, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) δ (ppm): 8,12 (1H, s); 7,65 (1H, d, *J* = 7,9 Hz); 7,49 (1H, d, *J* = 7,9 Hz); 7,33 (1H, d, *J* = 30,0 Hz), 2,68 (3H, s); 1,35 (9H, s). **<sup>19</sup>F NMR** (376 MHz, 25 °C, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) δ (ppm): -99,8 (dq, *J* = 30,0, 9,4 Hz); -79,0; -72,0 (d, *J* = 10,0 Hz). **<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, 25 °C, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) δ (ppm): 135,0 (CH); 131,5 (CH); 131,2 (CH); 87,0 (CH); 30,6 (3 CH<sub>3</sub>); 24,7 (CH<sub>3</sub>). Csak a protonált szén HSQC mérés alapján.

**8.2.6.6. (Z)-(2,5-diizopropilfenil)(2,3,3,3-tetrafluorprop-1-en-1-il)jodónium-triflát**

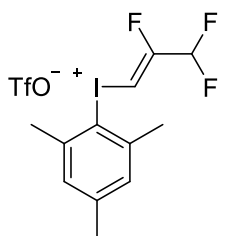
(319) Az általános leírást követve hajtottuk végre a reakciót 4 mmol méretben. Fehér szilárd, 1,785 g (3,245 mmol, 80%). **<sup>1</sup>H NMR** (400 MHz, 25 °C, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) δ (ppm): 8,00 (1H, s); 7,57 (1H, d, *J* = 8,0 Hz); 7,47 (1H, d, *J* = 8,0 Hz); 7,30 (1H, d, *J* = 31,9 Hz); 3,09 (1H, m), 2,95 (1H, m); 1,31 (6H, d, *J* = 7,5 Hz); 1,26 (6H, d, *J* = 7,5 Hz). **<sup>19</sup>F NMR** (376 MHz, 25 °C, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) δ (ppm): -99,9 (dq, *J* = 31,0; 9,6 Hz); -79,0; -72,1 (d, *J* = 9,6 Hz). **<sup>13</sup>C NMR** (100 MHz, 25 °C, CD<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) δ (ppm): 154,6 (dq, *J* = 288,4, 43,9 Hz); 152,7; 148,9; 136,7; 133,3; 129,1; 119,3; 116,6 (qd, *J* = 275,8, 37,6 Hz); 86,3; 38,9; 34,3; 24,1 (2 C); 23,8 (2 C).

**8.2.6.7. (Z)-(2,4-diizopropilfenil)(2,3,3,3-tetrafluorprop-1-en-1-il)jodónium-triflát**

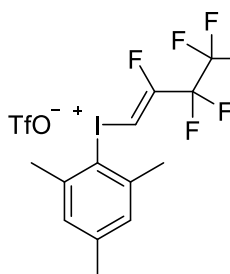
(**320**) Az általános leírást követve hajtottuk végre a reakciót 4,5 mmol méretben. Fehér szilárd, 1,090 g (1,981 mmol, 44%).  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, 25 °C,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ )  $\delta$  (ppm): 8,07 (1H, d,  $J = 8,9$  Hz); 7,40 (1H, d,  $J = 2,0$  Hz); 7,31 (1H, d,  $J = 33,0$  Hz), 7,19 (1H, dd,  $J = 8,9, 2,0$  Hz); 3,14 (1H, m); 3,00 (1H, m); 1,33 (6H, d,  $J = 6,3$  Hz); 1,28 (6H, d,  $J = 6,3$  Hz).  $^{19}\text{F NMR}$  (376 MHz, 25 °C,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ )  $\delta$  (ppm): -100,0 (dq,  $J = 33,0, 10,6$  Hz); -79,1; -72,1 (d,  $J = 10,6$  Hz).  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz, 25 °C,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ )  $\delta$  (ppm): 156,9; 154,6 (dq,  $J = 267,6, 45,9$  Hz); 151,7; 139,0; 129,3; 127,8; 118,4 (qd,  $J = 274,2, 43,7$  Hz); 115,4; 86,5; 39,1; 34,9; 24,1 (2 C); 23,9 (2C).

**8.2.6.8. (Z)-mezitil-(2,3,3,3-tetrafluorprop-1-en-1-il)jodónium-triflát**

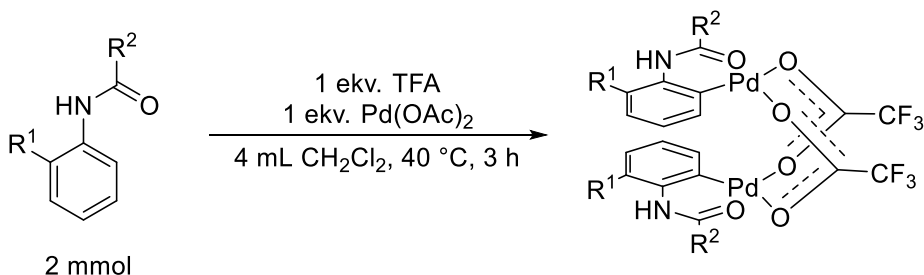
(**321**) Az általános leírást követve hajtottuk végre a reakciót 20 mmol méretben. Fehér szilárd, 7,501 g (14,8 mmol, 72%).  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, 25 °C,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ )  $\delta$  (ppm): 7,17 (2H, s); 7,11 (1H, d,  $J = 32,2$  Hz), 2,70 (6H, s); 2,38 (3H, s).  $^{19}\text{F NMR}$  (376 MHz, 25 °C,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ )  $\delta$  (ppm): -71,9 (d,  $J = 10,5$  Hz), -79,1; -100,2 (dq,  $J = 32,2, 10,5$  Hz).  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz, 25 °C,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ )  $\delta$  (ppm): 155,0 (dq,  $J = 278,0, 43,2$  Hz); 145,7; 142,9 (2C); 131,0 (2C); 121,3; 116,8 (qd,  $J = 276,6, 42,5$  Hz), 84,8 (dq,  $J = 16,3, 3,5$  Hz); 27,5 (2C); 21,4.

**8.2.6.9. (Z)-mezitil-(2,3,3-trifluorprop-1-en-1-il)jodónium-triflát**

(**322**) Az általános leírást követve hajtottuk végre a reakciót 10 mmol méretben. Fehér szilárd; 1,620 g (3,30 mmol, 33%).  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, 25 °C,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ )  $\delta$  (ppm): 7,18 (2H, s); 6,76 (1H, d,  $J = 33,5$  Hz); 6,28 (td,  $J = 53,0, 1,9$  Hz); 2,67 (6H, s); 2,39 (3H, s).  $^{19}\text{F NMR}$  (376 MHz, 25 °C,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ )  $\delta$  (ppm): -79,0; -94,3 (dtd,  $J = 33,7, 17,5, 1,8$  Hz); -124,6 (dd,  $J = 52,1, 17,5$  Hz).  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz, 25 °C,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ )  $\delta$  (ppm): 149,0 (dt,  $J = 265,0, 20,0$  Hz); 145,8; 142,8 (2C); 131,2 (2C); 121,4; 110,9 (td,  $J = 238,0, 35,0$  Hz); 81,8; 27,6 (2C), 21,4.

**8.2.6.10. (Z)-(2,3,3,4,4,5,5-heptafluorpent-1-en-1-il)(mezitil)jodónium-triflát**

(**323**) Az általános leírást követve hajtottuk végre a reakciót 10 mmol méretben. Fehér szilárd; 4,523 g (7,66 mmol, 77%),  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, 25 °C,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ )  $\delta$  (ppm): 7,16 (2H, s); 7,11 (1H, d,  $J = 32,9$  Hz); 6,10 (1H, tt,  $J = 51,6, 4,3$  Hz); 2,66 (6H, s); 2,37 (3H, s).  $^{19}\text{F NMR}$  (376 MHz, 25 °C,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ )  $\delta$  (ppm): -137,4; -129,9, -118,3; -94,7; -79,1.  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz, 25 °C,  $\text{CD}_2\text{Cl}_2$ )  $\delta$  (ppm): 155,0 (dt,  $J = 275,0, 26,6$  Hz); 145,0; 142,2 (2C); 130,4 (2C); 120,8; 120,0 – 100,0 (2  $\text{CF}_2$ ); 107,7 (tt,  $J = 251,3, 33,2$  Hz); 85,8; 26,8 (2C), 20,8.

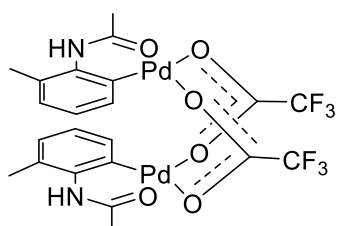
**8.2.7. Kétmagvú palládium(II)-komplexek szintézise**

Egy 7 mL-es csavaros kupakkal zárható üvegcsébe bemértünk *palládium(II)-acetátot* (2 mmol, 449 mg) és *anilinszármazékot* (2 mmol). Az üvegcsét keverőmaggal láttuk el majd 4 mL *diklórmetán* oldószert adtunk hozzá, és ezt követően azonnal bemértük a *trifluorecetsavat* (2 mmol, 154  $\mu\text{L}$ ). Az üvegcsét kupakkal lezártuk, majd az oldatot 3 órán át kevertettük 40 °C-on. Sárga szilárd anyag válik ki a barna oldatból. Az oldatot rotációs vákuumbepárló segítségével bepároljuk, a keletkező barna



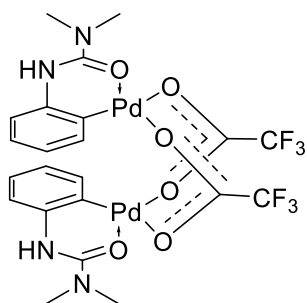
ragacsos nyersterméket 1-2 mL hexán : diklórmétán = 1 : 1 eleggyel eldörzsöljük és a sárga színű szilárd anyagot üvegfritten kiszűrjük, diklórmétánnal mossuk, majd 35 °C-on nagyvákuumban szárítjuk egy éjszakán át.

#### 8.2.7.1. Bisz[2-(acetilamino)-2-metilfenil-*C,O*]-bisz[ $\mu$ -(trifluoracetáto-*O:O'*)]-dipalládium(II)



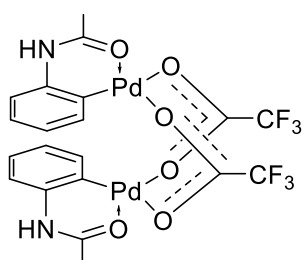
(331)<sup>773</sup> Sárga szilárd, 683 mg (0,93 mmol; 93%). **OP**: 170-203 °C (bomlik). <sup>1</sup>H NMR (250 MHz, DMSO-d6)  $\delta$  10,9 (s; 1H); 7,3 (s; 1H); 7,0 (d;  $J$  = 6,8 Hz; 1H); 6,9 (t;  $J$  = 7,4 Hz; 1H); 2,4 (s; 3H); 2,3 (s; 3H). <sup>19</sup>F NMR (235 MHz, DMSO-d6)  $\delta$  -74,1. <sup>13</sup>C NMR (63 MHz, DMSO-d6)  $\delta$  171,7; 159,2 (d;  $J$  = 33,5 Hz); 132,1; 130,7; 128,5; 126,0; 125,2; 21,3; 18,9. **IR** (ATR) 1659; 1611; 1560; 1543; 1447; 1410; 1376; 1328; 1193; 1149; 850; 768; 731 cm<sup>-1</sup>.

#### 8.2.7.2. Bisz[2-(3,3-dimetilureido)-fenil-*C,O*]-bisz[ $\mu$ -(trifluoracetáto-*O:O'*)]-dipalládium(II)



(402) Az általános leírást követve 1 mmol Pd(OAc)<sub>2</sub> és 2 mmol 1,1-dimetil-3-fenilurea (401) és 2 mmol TFA felhasználásával dolgoztunk. Sárga szilárd, 321 mg (0,42 mmol; 84%). **OP**: 180-210 °C (bomlik). <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d6)  $\delta$  9,5 (s; 1H); 7,4 (d;  $J$  = 7,9 Hz; 1H); 7,08 (m; 1H); 7,01 (m; 1H); 6,9 (m; 1H); 3,1 (s; 6H). <sup>19</sup>F NMR (376 MHz, DMSO-d6)  $\delta$  -73,5. <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, DMSO-d6)  $\delta$  159,1 (q;  $J$  = 31,3 Hz); 156,5; 136,6; 134,5; 126,4; 124,1; 123,9; 118,2; 117,5 (q;  $J$  = 298,9 Hz); 37,6. **HRMS** m/z számolt: C<sub>9</sub>H<sub>11</sub>N<sub>2</sub>OPd [monomer-TFA]<sup>+</sup> 268,9901 mért: 268,9926. **IR** (ATR) 1663; 1615; 1589; 1521; 1458; 1197; 1149; 1070; 854; 791; 753; 731; 705; 686; 660 cm<sup>-1</sup>. XRD: A részletes adatokat lásd a publikált cikkben.<sup>736</sup>

#### 8.2.7.3. Bisz[2-(acetilamino)-fenil-*C,O*]-bisz[ $\mu$ -(trifluoracetáto-*O:O'*)]-dipalládium(II)



(438)<sup>773</sup> Az általános leírást követve 0,5 mmol Pd(OAc)<sub>2</sub> és 0,5 mmol acetanilid (103) és 0,5 mmol TFA felhasználásával dolgoztunk. Sárga szilárd, 136 mg (0,192 mmol; 77%). **OP**: 213-214 °C (bomlik). <sup>1</sup>H NMR (500 MHz, DMSO-d6)  $\delta$  11,87 (s; 1H); 7,50 (bs; 1H); 7,16 (m; 1H); 7,05-6,95 (m; 2H); 2,36 (s; 1H). <sup>19</sup>F NMR (376 MHz, DMSO-d6)  $\delta$  -73,6. <sup>13</sup>C NMR (126 MHz, DMSO-d6)  $\delta$  168,4; 158,0; 134,8; 132,3; 126,7; 124,8; 120,7; 117,6; 117,4; 21,6. **IR** (ATR)  $\nu$  = 3331, 1668, 1607, 1571, 1540, 1460, 1330, 1196, 1196, 1166, 1145, 854, 789, 749, 731, 447 cm<sup>-1</sup>.

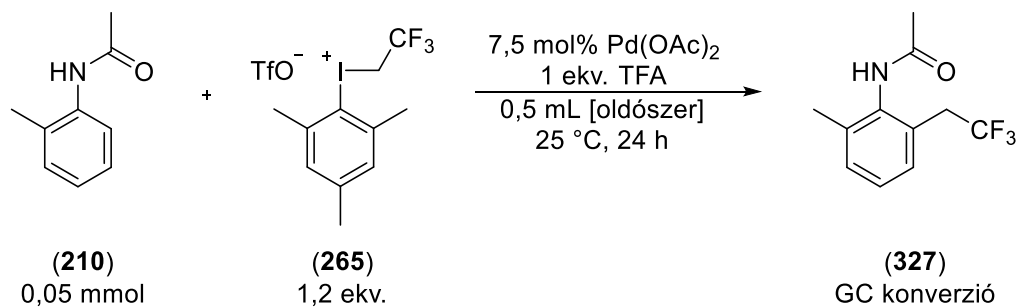
### 8.3. 2,2,2-Trifluoretilezési reakciók optimalálása

Az anilidszármazékok és az aromás ureák 2,2,2-trifluoretilezési reakciói során számos paraméter hatását megvizsgáltunk. Az optimalizálási reakciók kivitelezésénél 0,05 mmol méretben végeztük a kísérleteket, a reakcióelegy összetételét kémiai analitikai módszerekkel (elsősorban VRK, GC-MS) határoztuk meg, azonban az ilyen kisléptékű reakcióelegyekből a termékeket nem izoláltuk.

#### 8.3.1. Anilid-származékok 2,2,2-trifluoretilezési reakciójának optimalálása

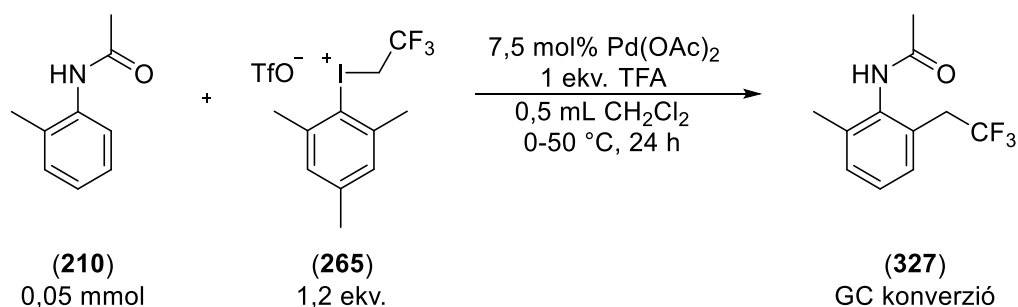
Modellvegyületnek a 2-metilacetanilidet választottuk, hogy az egyszeres *orto*-C-H aktiválási reakció körülményeit vizsgálhassuk.

## 8.3.1.1. Az oldószer hatása



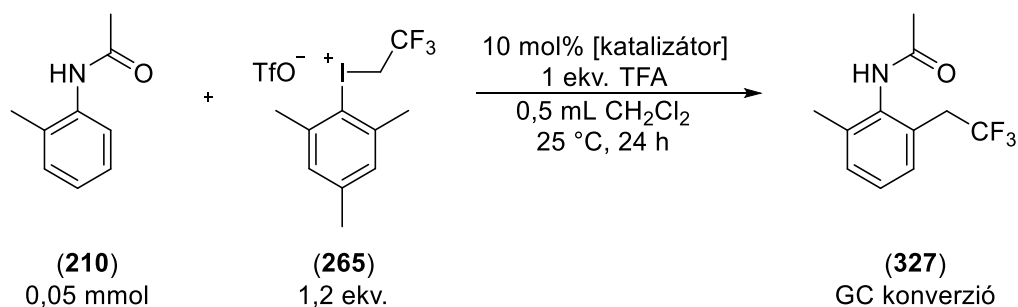
Egy 4 mL-es csavaros kupakos üvegcsébe bemértünk *palládium(II)-acetátot* (0,00375 mmol, 0,84 mg), *N*-(2-metilfenil)acetamidot (**(210)**, 0,05 mmol, 7,5 mg) *mezitil*-(2,2,2-trifluoretil)jodónium-trifluormetánszulfonátot (**(265)**, 0,06 mmol, 28,7 mg) majd az üvegcsét mágneses keverőmaggal láttuk el. Ezt követően 0,5 mL *oldószert* adtunk hozzá és kevertetni kezdtük a világosbarna oldatot 25 °C-on. Majd azonnal hozzáadtunk a *trifluorecetsavat* (0,05 mmol, 3,8 µl) és az üvegcsét kupakkal lezártuk. A reakcióelegyet 25 °C-on 24 órán át kevertettük. Az oldatból többször mintát vettünk GC-FID és GC-MS analízis céljából.

## 8.3.1.2. A hőmérséklet hatása



Egy 4 mL-es csavaros kupakos üvegcsébe bemértünk *palládium(II)-acetátot* (0,00375 mmol, 0,84 mg), *N*-(2-metilfenil)acetamidot (**(210)**, 0,05 mmol, 7,5 mg) *mezitil*-(2,2,2-trifluoretil)jodónium-trifluormetánszulfonátot (**(265)**, 0,06 mmol, 28,7 mg) majd az üvegcsét mágneses keverőmaggal láttuk el. Ezt követően 0,5 mL *diklórmetánt* adtunk hozzá és kevertetni kezdtük a világosbarna oldatot különböző hőmérsékleteken. A hűtést jéges vizes fürdővel, a melegítést szabályozható fűtésű mágneses keverő és alumínium blokk segítségével valósítottuk meg. Majd azonnal hozzáadtunk a *trifluorecetsavat* (0,05 mmol, 3,8 µl) és az üvegcsét kupakkal lezártuk. A reakcióelegyet 25 °C-on 24 órán át kevertettük. Az oldatból többször mintát vettünk GC-FID és GC-MS analízis céljából.

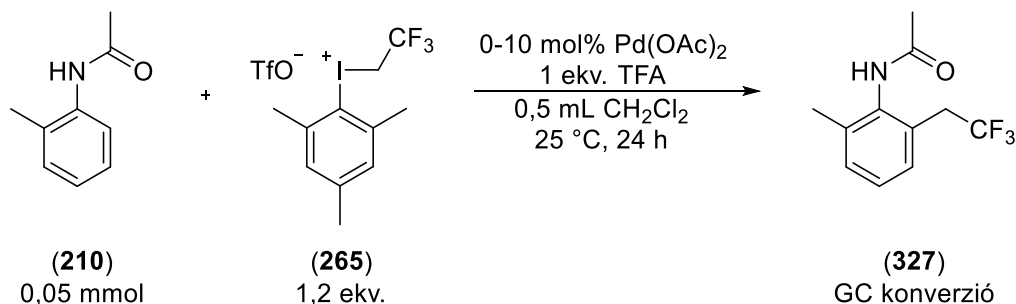
## 8.3.1.3. Az átmenetifém-katalizátorok minőségének hatása



Egy 4 mL-es csavaros kupakos üvegcsébe bemértük az *átmenetifém sóját* (**(210)**, 0,005 mmol) *N*-(2-metilfenil)acetamidot (0,05 mmol, 7,5 mg) *mezitil*-(2,2,2-trifluoretil)jodónium-

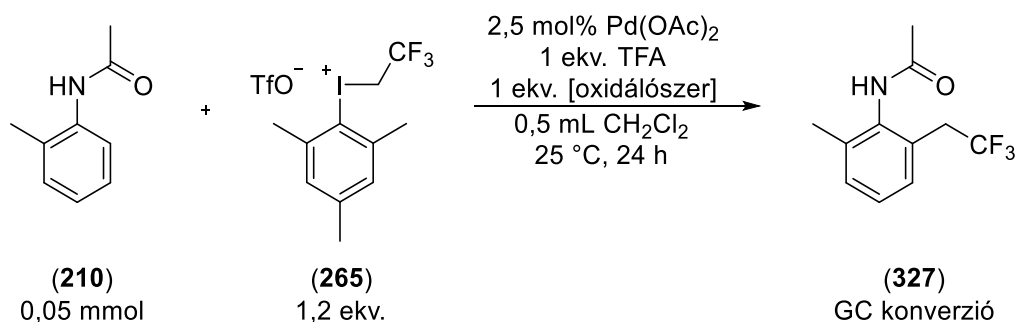
trifluormetánszulfonátot (**265**, 0,06 mmol, 28,7 mg) majd az üvegcsét mágneses keverőmaggal láttuk el. Ezt követően 0,5 mL *diklórmetán*-t adtunk hozzá és kevertetni kezdtük a világosbarna oldatot 25 °C-on. Majd azonnal hozzáadtunk a *trifluorecetsavat* (0,05 mmol, 3,8 µl) és az üvegcsét kupakkal lezártuk. A reakcióelegyet 25 °C-on 24 órán át kevertettük. Az oldatból többször mintát vettünk GC-FID és GC-MS analízis céljából.

#### 8.3.1.4. A palládium(II)-acetát katalizátor mennyiségének hatása



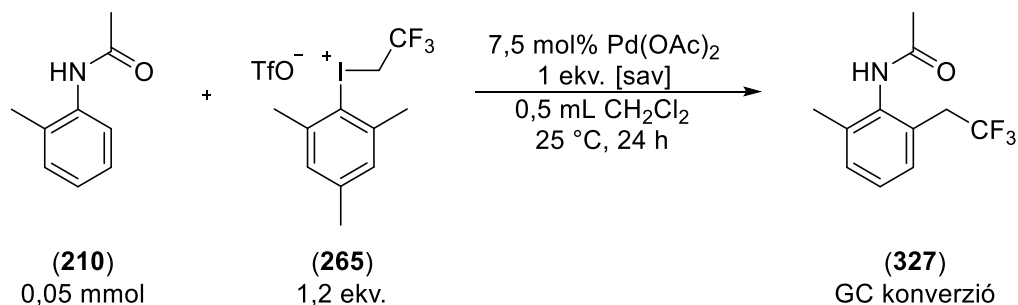
Egy 4 mL-es csavaros kupakos üvegcsébe bemértünk *N*-(2-metilfenil)acetamidot (**210**, 0,05 mmol, 7,5 mg) *mezitil*-(2,2,2-trifluoretil)jodónium-trifluormetánszulfonátot (**265**, 0,06 mmol, 28,7 mg) majd az üvegcsét mágneses keverőmaggal láttuk el. Egy másik üvegcsében *palládium*(II)-acetát és *diklórmetán* felhasználásával törzsoldatot készítünk (koncentráció: 0-0,005 mmol, 0-1,1225 mg 0,5 mL oldószerben). Ezt követően 0,5 mL *katalizátor törzsoldatot* adtunk hozzá és kevertetni kezdtük a világosbarna oldatot 25 °C-on. Majd azonnal hozzáadtunk a *trifluorecetsavat* (0,05 mmol, 3,8 µl) és az üvegcsét kupakkal lezártuk. A reakcióelegyet 25 °C-on 24 órán át kevertettük. Az oldatból többször mintát vettünk GC-FID és GC-MS analízis céljából.

#### 8.3.1.5. A hozzáadott oxidálószer hatása



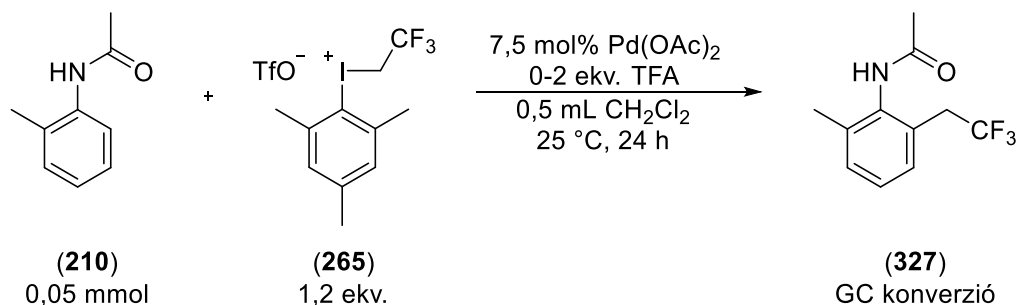
Egy 4 mL-es csavaros kupakos üvegcsébe bemértünk *N*-(2-metilfenil)acetamidot (**210**, 0,05 mmol, 7,5 mg) *mezitil*-(2,2,2-trifluoretil)jodónium-trifluormetánszulfonátot (**265**, 0,06 mmol, 28,7 mg) és *oxidálószer*-t (0,05 mmol) majd az üvegcsét mágneses keverőmaggal láttuk el. Egy másik üvegcsében *palládium*(II)-acetát és *diklórmetán* felhasználásával törzsoldatot készítünk (koncentráció: 0,00125 mmol, 0,281 mg 0,5 mL oldószerben). Ezt követően 0,5 mL *palládium*(II)-acetát *katalizátor törzsoldatot* adtunk hozzá és kevertetni kezdtük a világosbarna oldatot 25 °C-on. Majd azonnal hozzáadtunk a *trifluorecetsavat* (0,05 mmol, 3,8 µl) és az üvegcsét kupakkal lezártuk. A reakcióelegyet 25 °C-on 24 órán át kevertettük. Az oldatból többször mintát vettünk GC-FID és GC-MS analízis céljából.

## 8.3.1.6. A hozzáadott savak hatása



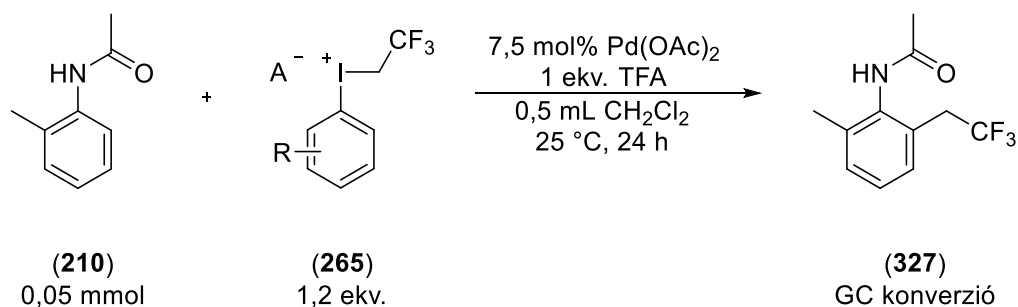
Egy 4 mL-es csavaros kupakos üvegcsébe bemértünk *palládium(II)-acetátot* (0,00375 mmol, 0,84 mg), *N*-(2-metilfenil)acetamidot (**210**, 0,05 mmol, 7,5 mg) *mezitil*-(2,2,2-trifluoretil)jodónium-trifluormetánszulfonátot (**265**, 0,06 mmol, 28,7 mg) majd az üvegcsét mágneses keverőmaggal láttuk el. Ezt követően 0,5 mL *diklórmetán*t adtunk hozzá és kevertetni kezdtük a világosbarna oldatot 25 °C-on. Majd azonnal hozzáadtunk a *savat* (0,05 mmol) és az üvegcsét kupakkal lezártuk. A reakcióelegyet 25 °C-on 24 órán át kevertettük. Az oldatból többször mintát vettünk GC-FID és GC-MS analízis céljából.

## 8.3.1.7. A trifluorecetsav mennyiségének hatása



Egy 4 mL-es csavaros kupakos üvegcsébe bemértünk *palládium(II)-acetátot* (0,00375 mmol, 0,84 mg), *N*-(2-metilfenil)acetamidot (**210**, 0,05 mmol, 7,5 mg) *mezitil*-(2,2,2-trifluoretil)jodónium-trifluormetánszulfonátot (**265**, 0,06 mmol, 28,7 mg) majd az üvegcsét mágneses keverőmaggal láttuk el. Egy másik üvegcsében *trifluorecetsav* (koncentráció: 0-0,1 mmol, 0-7,6 µl 0,5 mL oldószerben) *diklórmetán* felhasználásával törzsoldatot készítünk. Ezt követően 0,5 mL *törzsoldatot* adtunk a reakcióelegyhez és kevertetni kezdtük a világosbarna oldatot 25 °C-on. Majd azonnal kupakkal lezártuk az üvegcsét. A reakcióelegyet 25 °C-on 24 órán át kevertettük. Az oldatból többször mintát vettünk GC-FID és GC-MS analízis céljából.

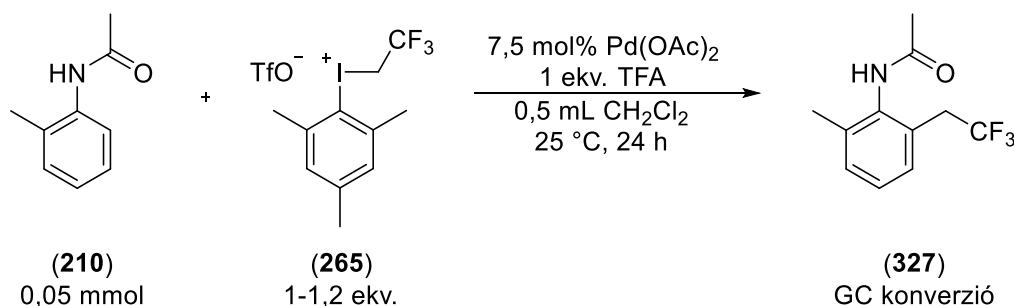
## 8.3.1.8. Az aril-(2,2,2-trifluoretil)jodóniumsók minőségének hatása



Egy 4 mL-es csavaros kupakos üvegcsébe bemértünk *palládium(II)-acetátot* (0,00375 mmol, 0,84 mg), *N*-(2-metilfenil)acetamidot (**210**, 0,05 mmol, 7,5 mg) *aril*-(2,2,2-trifluoretil)jodónium-sót

(**265**, 0,06 mmol) majd az üvegcsét mágneses keverőmaggal láttuk el. Ezt követően 0,5 mL *diklórmetánt* adtunk hozzá és kevertetni kezdtük a világosbarna oldatot 25 °C-on. Majd azonnal hozzáadtunk a *trifluorecetsavat* (0,05 mmol, 3,8 µl) és az üvegcsét kupakkal lezártuk. A reakcióelegyet 25 °C-on 24 órán át kevertettük. Az oldatból többször mintát vettünk GC-FID és GC-MS analízis céljából.

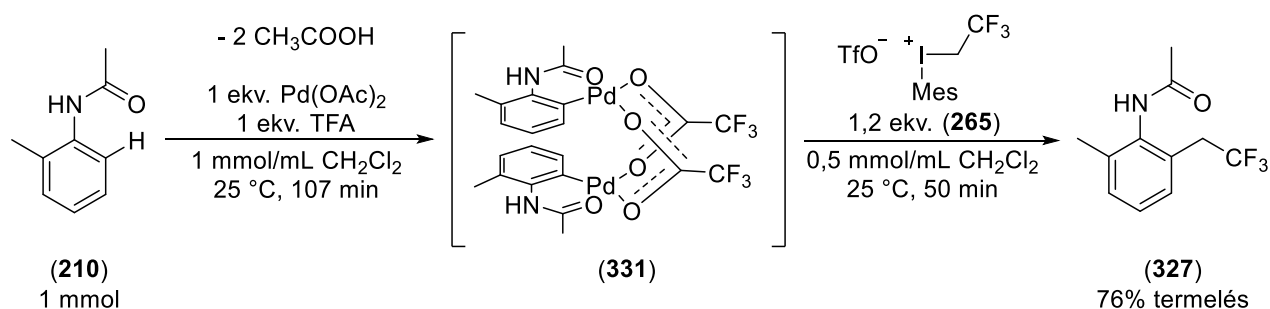
### 8.3.1.9. A mezitil-(2,2,2-trifluoretil)jodónium-trifluormetánszulfonát mennyiségének hatása



Egy 4 mL-es csavaros kupakos üvegcsébe bemértünk *palládium(II)-acetátot* (0,00375 mmol, 0,84 mg), *N*-(2-metilfenil)acetamidot (**210**, 0,05 mmol, 7,5 mg) *mezitil*-(2,2,2-trifluoretil)jodónium-trifluormetánszulfonátot (**265**, 0,05-0,06 mmol) majd az üvegcsét mágneses keverőmaggal láttuk el. Ezt követően 0,5 mL *diklórmetánt* adtunk hozzá és kevertetni kezdtük a világosbarna oldatot 25 °C-on. Majd azonnal hozzáadtunk a *trifluorecetsavat* (0,05 mmol, 3,8 µl) és az üvegcsét kupakkal lezártuk. A reakcióelegyet 25 °C-on 24 órán át kevertettük. Az oldatból többször mintát vettünk GC-FID és GC-MS analízis céljából.

### 8.3.1.10. A trifluoretilezési reakció vizsgálata *in situ* IR spektroszkópia segítségével

#### 8.3.1.10.1. A C-H aktiválás és a trifluoretilezési reakció vizsgálata

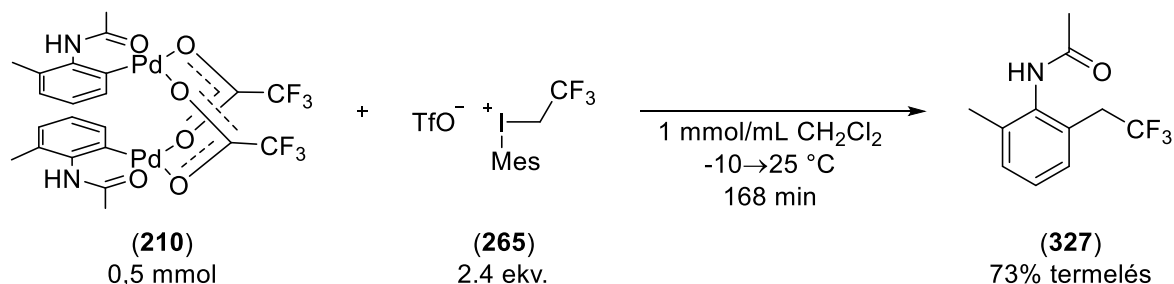


Egy 7 mL-es csavaros szeptumos kupakos üvegcsébe bemértünk *palládium(II)-acetátot* (1 mmol, 224,5 mg), *N*-(2-metilfenil)acetamidot (**210**, 1 mmol, 149,2 mg) az üvegcsét mágneses keverőmaggal láttuk el, majd 1 mL *diklórmetán* oldószert adunk hozzá. Az IR szondát a szeptumon átvezetve a folyadékszint alá merítjük és szobahőmérsékleten kevertetni kezdjük a csapadékos barna oldatot. Megkezdjük a mérést és az adatgyűjtést. Ezt követően csepegtetve beadagoljuk a *trifluorecetsavat* (1 mmol, 77 µL) és a kupakot rácsavarjuk. 1 óra 40 perc után a sárga csapadékos oldattá változott reakcióelegybe beadagoljuk a *mezitil*-(2,2,2-trifluoretil)jodónium-trifluormetánszulfonát sót (**265**, 1,2 mmol, 573,8 mg) és 1 mL *diklórmetán* oldószerral bemossuk. A reakcióelegyet jól átkeverjük, miközben az oldat gyorsan felmelegszik és feketévé változik.

A reakcióelegyet feldolgozzuk. Ennek érdekében a reakcióelegyet 25 mL etil-acetáttal választótölcsérbe mossuk és 2×10 mL telített nátrium-hidrogén-karbonát oldattal majd 10 mL telített nátrium-klorid oldattal extraháljuk majd a szerves fázist elválasztjuk. A szerves fázist

kihevített és elporított  $\text{MgSO}_4$  hozzáadásával szárítottuk és Celite-re pároltuk. A nyersterméket normálfázisú oszlopkromatográfiás tisztításnak vetettük alá (szilikagél állófázis, hexán : etil-acetát eluens), a tiszta terméket tartalmazó frakciókat egyesítettük és bepároltuk. A végterméket (**327**, 0,76 mmol, 176 mg) szobahőmérsékleten nagyvákuumban szárítottuk. A termék karakterizálását lásd lejjebb.

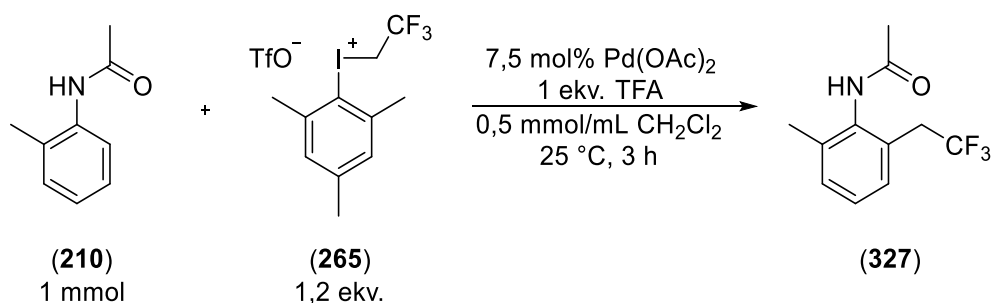
#### 8.3.1.10.2. Sztöchiometrikus Pd-komplex reakciójának követése *in situ* IR módszerrel



Egy 7 mL-es csavaros szeptumos kupakos üvegcsébe bemértünk a *Pd-komplexből* (**331**, 0,5 mmol, 357,5 mg) az üvegcsét mágneses keverőmaggal láttuk el, majd 1 mL *diklórmetán* oldószert adunk hozzá. Az IR szondát a szeptumon átvezetve a folyadékszint alá merítjük és  $-10 \text{ }^\circ\text{C}$ -os hőmérsékleten (NaCl-jég hűtőkeverék) kevertetni kezdjük a csapadékos oldatot. Megkezdjük a mérést és az adatgyűjtést. 16 perc után 1 perc alatt beadagoltuk a *mezitil-(2,2,2-trifluoretil)jodónium-trifluormetánszulfonát* sóát (**265**, 1,2 mmol, 573,8 mg) és hagyjuk a reakcióelegyet szobahőmérsékletűre melegedni. A reakcióelegy  $5 \text{ }^\circ\text{C}$ -on barna színű míg  $10 \text{ }^\circ\text{C}$ -on már fekete színűvé változott.

A reakcióelegyet feldolgozzuk. Ennek érdekében a reakcióelegyet 25 mL etil-acetáttal választótölcsérbe mossuk és  $2 \times 10 \text{ mL}$  telített nátrium-hidrogén-karbonát oldattal majd 10 mL telített nátrium-klorid oldattal extraháljuk majd a szerves fázist elválasztjuk. A szerves fázist kihevített és elporított  $\text{MgSO}_4$  hozzáadásával szárítottuk és Celite-re pároltuk. A nyersterméket normálfázisú oszlopkromatográfiás tisztításnak vetettük alá (szilikagél állófázis, hexán : etil-acetát eluens), a tiszta terméket tartalmazó frakciókat egyesítettük és bepároltuk. A végterméket (**327**, 0,73 mmol, 169 mg) szobahőmérsékleten nagyvákuumban szárítottuk. A termék karakterizálását lásd lejjebb.

#### 8.3.1.10.3. A katalitikus trifluoretilezési reakció követése IR spektroszkópiával

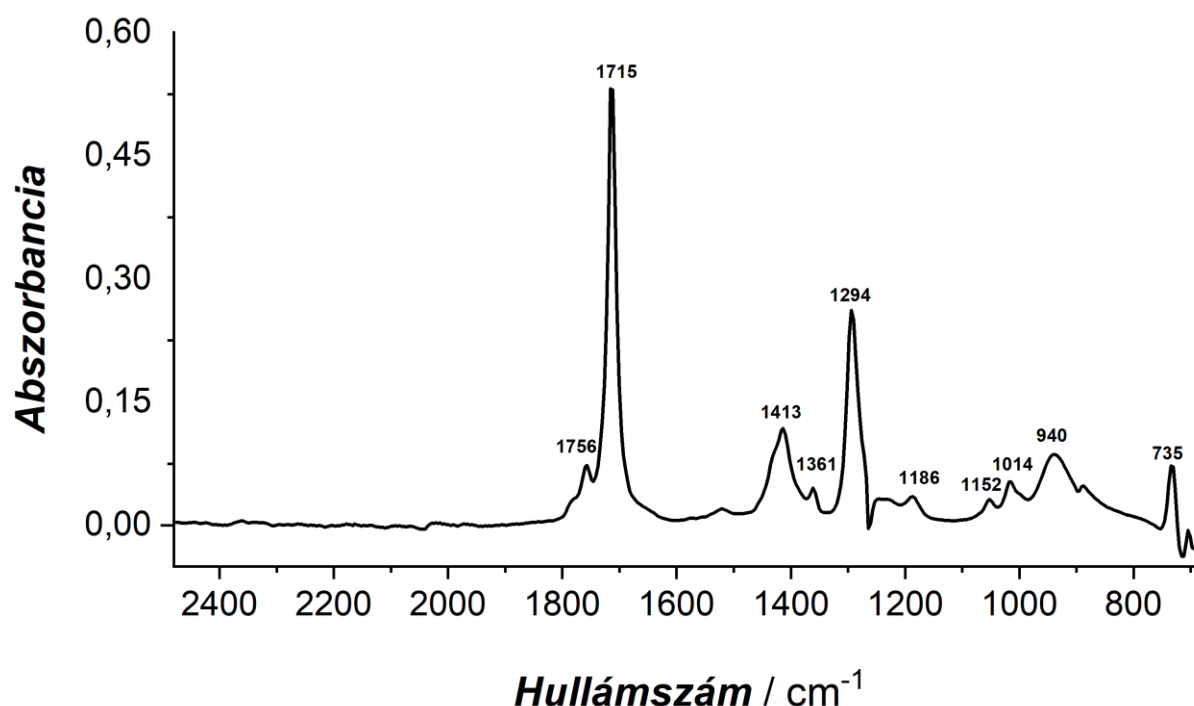


Egy 7 mL-es csavaros szeptumos kupakos üvegcsébe bemértünk *palládium(II)-acetátot* (0,075 mmol, 16,8 mg), *N-(2-metilfenil)acetamidot* (**210**, 1 mmol, 149,2 mg) az üvegcsét mágneses keverőmaggal láttuk el, majd 1 mL *diklórmetán* oldószert adunk hozzá. Az IR szondát a szeptumon átvezetve a folyadékszint alá merítjük és szobahőmérsékleten kevertetni kezdjük a csapadékos barna

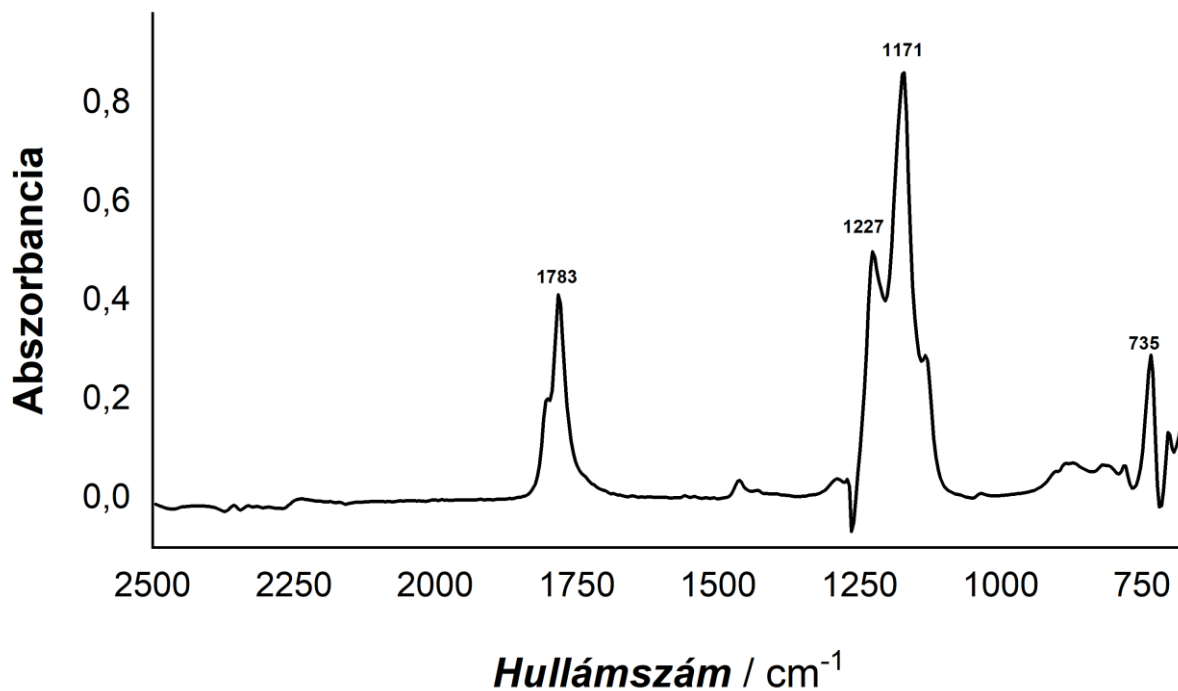
oldatot. Megkezdjük a mérést és az adatgyűjtést. 5 perc elteltével 1 perc alatt beadagoljuk a *mezitil-(2,2,2-trifluoretil)jodónium-trifluormetánszulfonát sót* (**265**, 1,2 mmol, 573,8 mg) és 1 mL *diklórmetán* oldószerrel bemossuk. A reakcióelegyet 5 percig kevertetjük, majd hozzásepegtetjük a *trifluorecetsavat* (1 mmol, 77  $\mu$ L) és a kupakot rácsavarjuk. Az oldatot 3 órán át kevertetjük. A reakcióelegy gyorsan felmelegszik, majd fekete színűvé változik.

A reakcióelegyet feldolgozzuk. Ennek érdekében a reakcióelegyet 25 mL etil-acetáttal választótölcsérbe mossuk és  $2 \times 10$  mL telített nátrium-hidrogén-karbonát oldattal majd 10 mL telített nátrium-klorid oldattal extraháljuk majd a szerves fázist elválasztjuk. A szerves fázist kihevített és elporított  $\text{MgSO}_4$  hozzáadásával szárítottuk és Celite-re pároltuk. A nyersterméket normálfázisú oszlopkromatográfiás tisztításnak vetettük alá (szilikagél állófázis, hexán : etil-acetát eluens), a tiszta terméket tartalmazó frakciókat egyesítettük és bepároltuk. A végterméket (**327**, 0,92 mmol, 213 mg) szobahőmérsékleten nagyvákuumban szárítottuk. A termék karakterizálását lásd lejjebb.

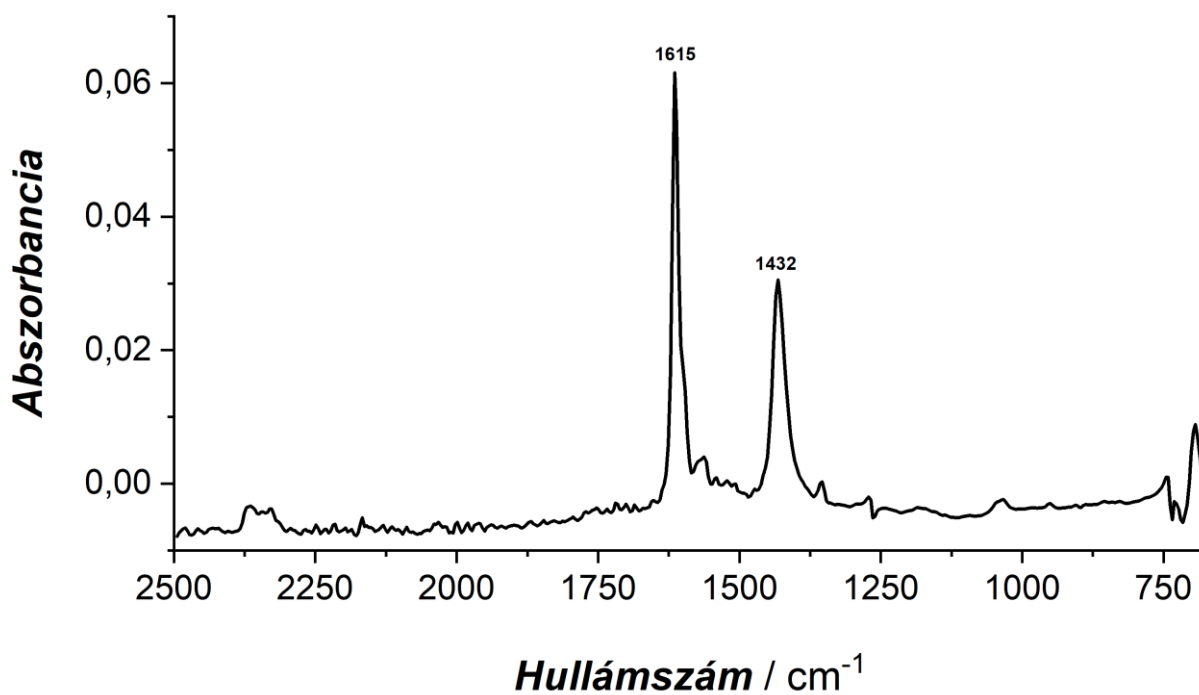
#### 8.3.1.10.4. A kiindulási anyagok, termékek és azok keverékeinek spektrumai



141. ábra. Ecetsav 1 mmol/mL koncentrációjú diklórmetános oldatának IR spektruma.

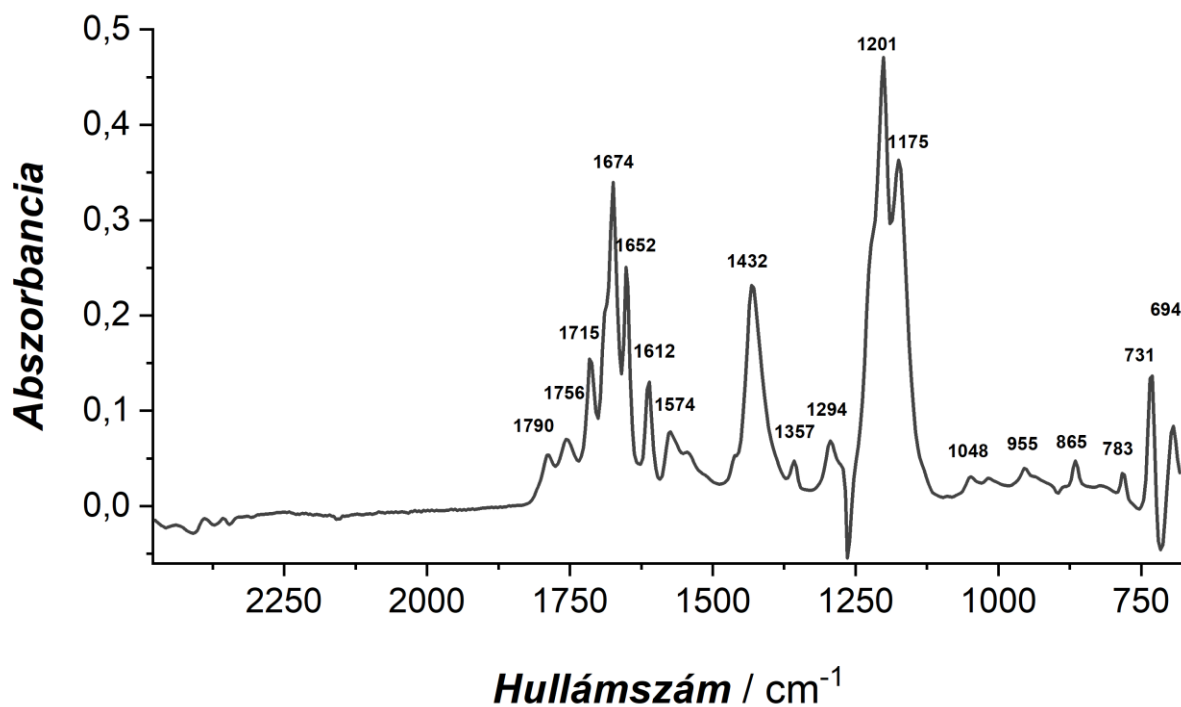


142. ábra. Trifluorecetsav 1 mmol/mL koncentrációjú diklórmetános oldatának IR spektruma.

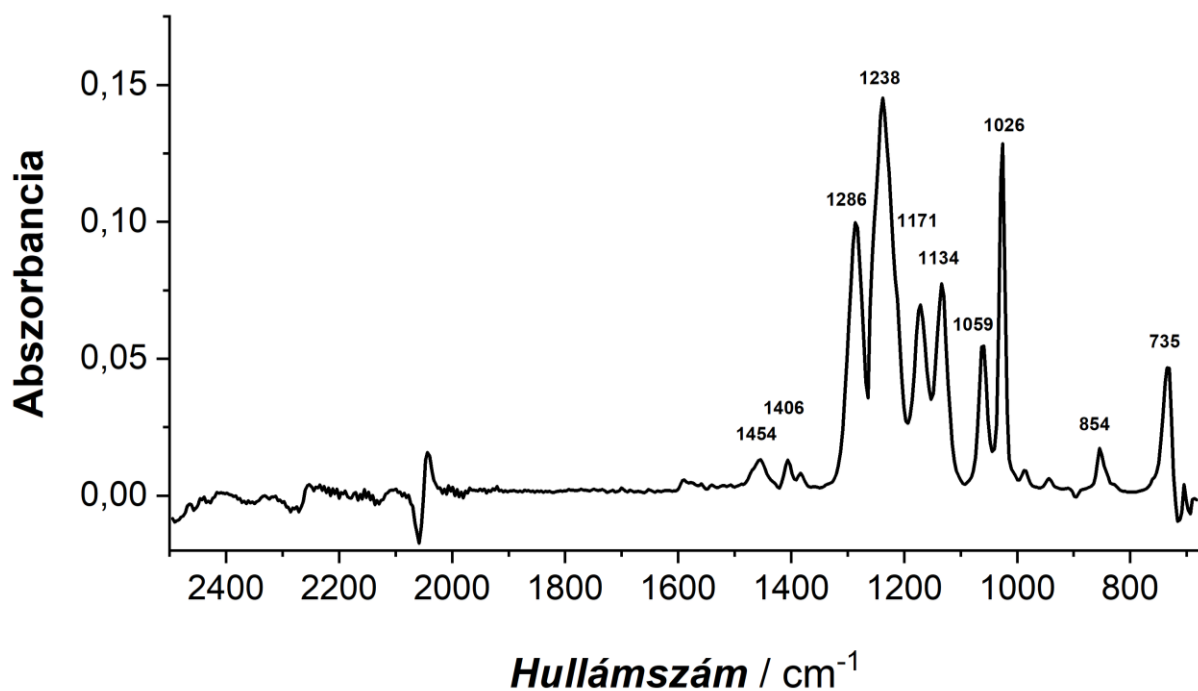


143. ábra. Palládium(II)-acetát 0,5 mmol/mL koncentrációjú diklórmetános oldatának IR spektruma.

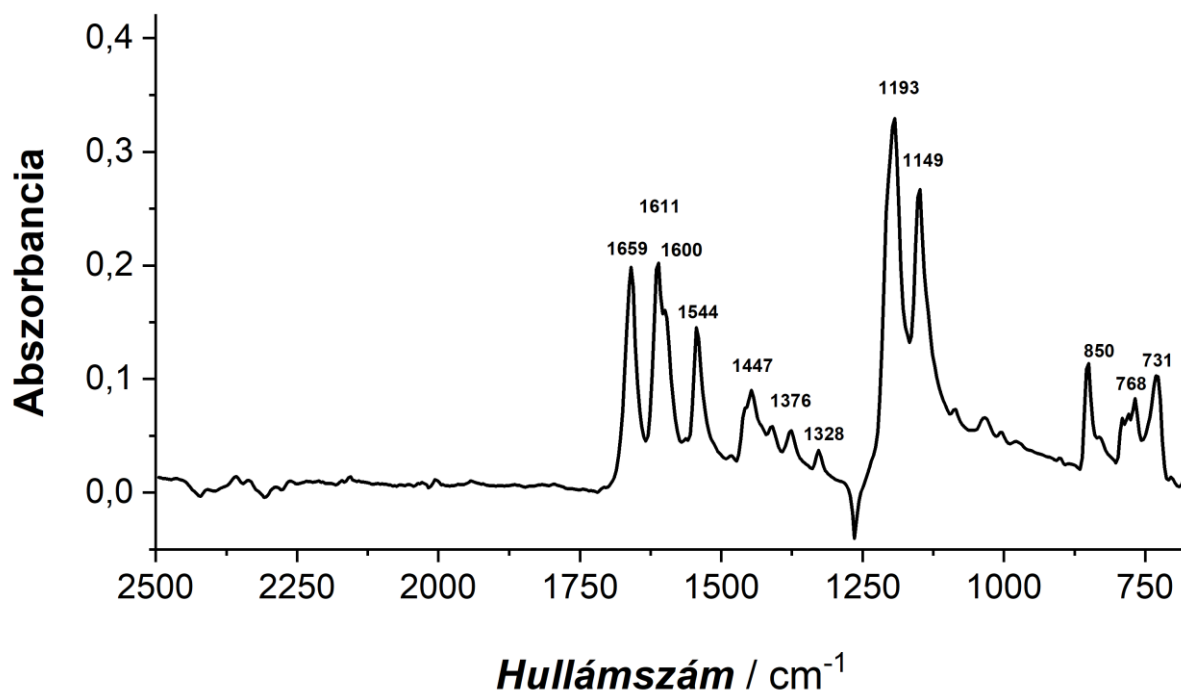




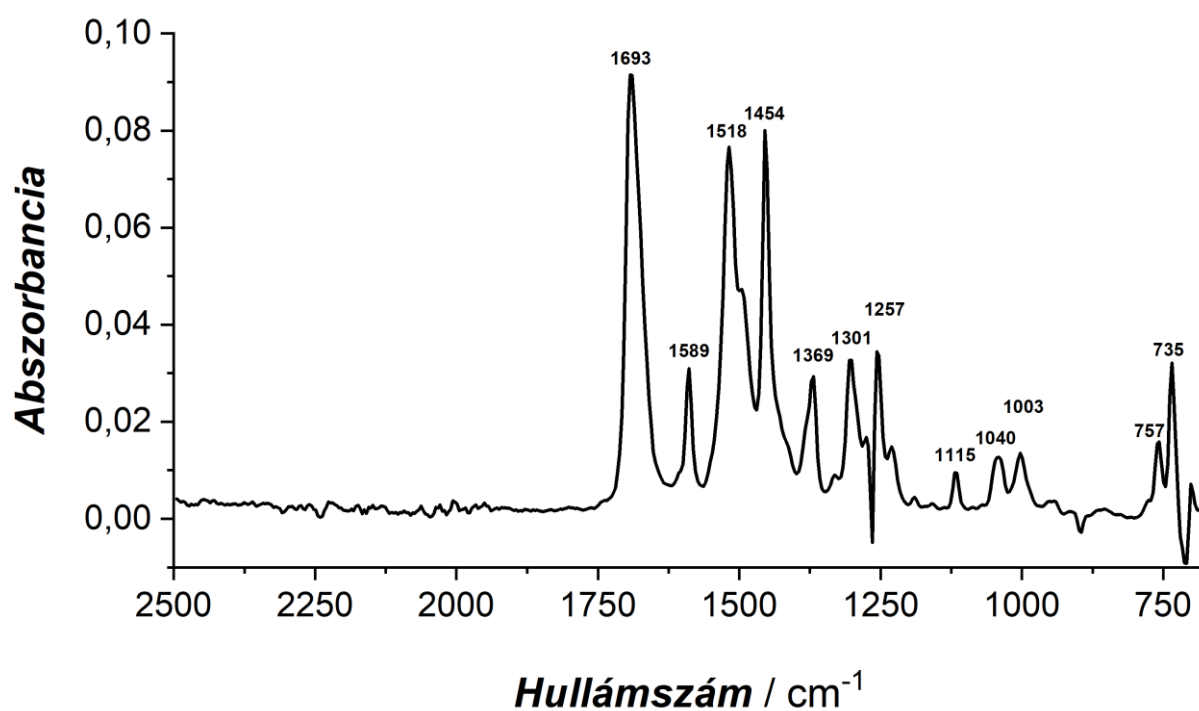
144. ábra. Palládium(II)-acetát : TFA = 1:1 arányú 0,5 mmol/mL koncentrációjú diklórmetános oldatának IR spektruma.



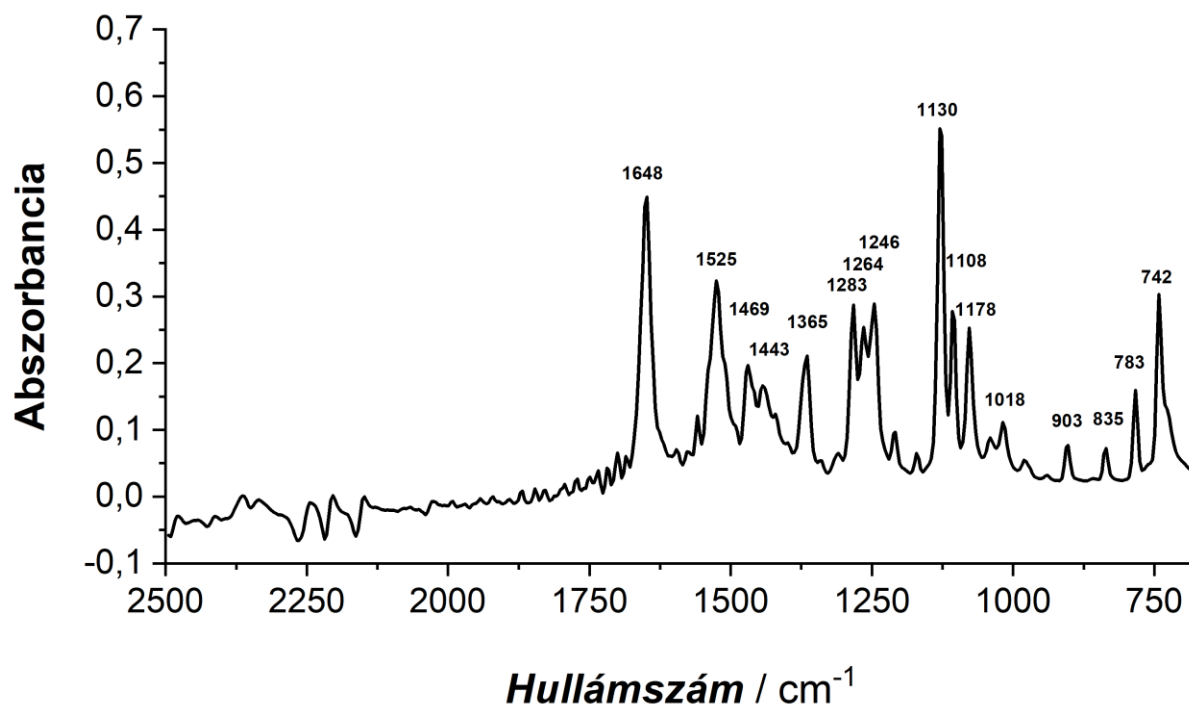
145. ábra. A mezitol-(2,2,2-trifluoretil)jodónium-trifluorometánszulfonát (**265**) 1 mmol/mL koncentrációjú diklórmetános oldatának IR spektruma.



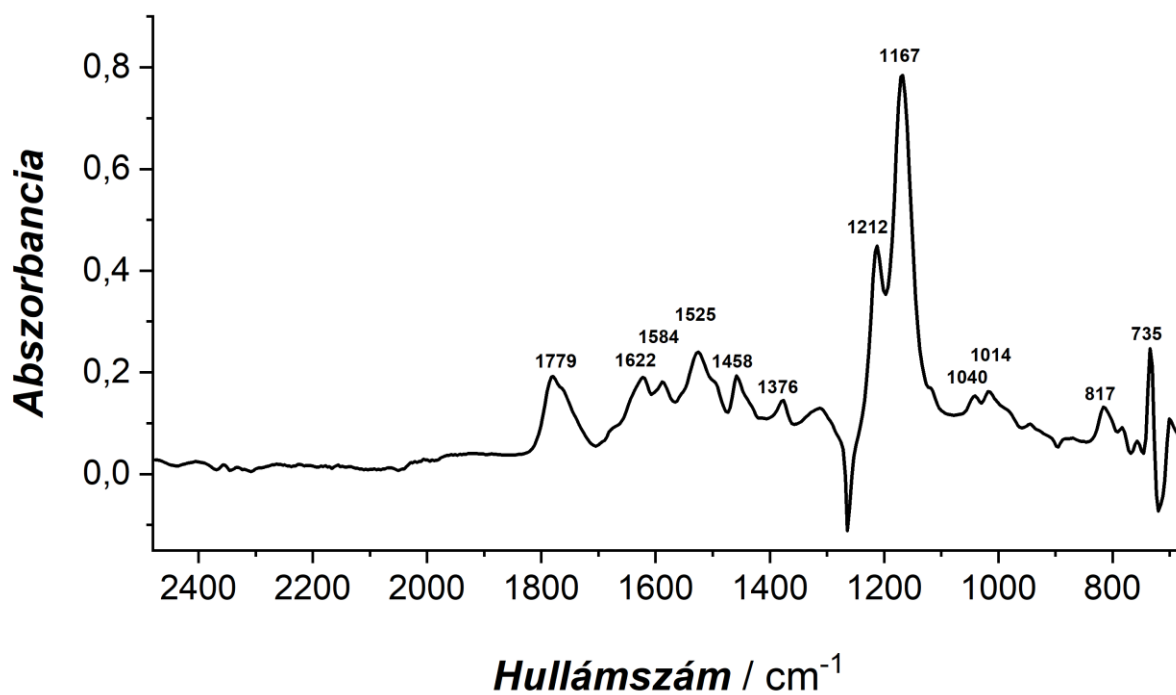
146. ábra. A Bis[2-(acetilamino)-2-metilfenil-*C,O*]-bis[ $\mu$ -(trifluoracetato-*O:O'*)]-dipalládium(II) (**331**) 1 mmol/mL koncentrációjú diklórmétános oldatának IR spektruma.



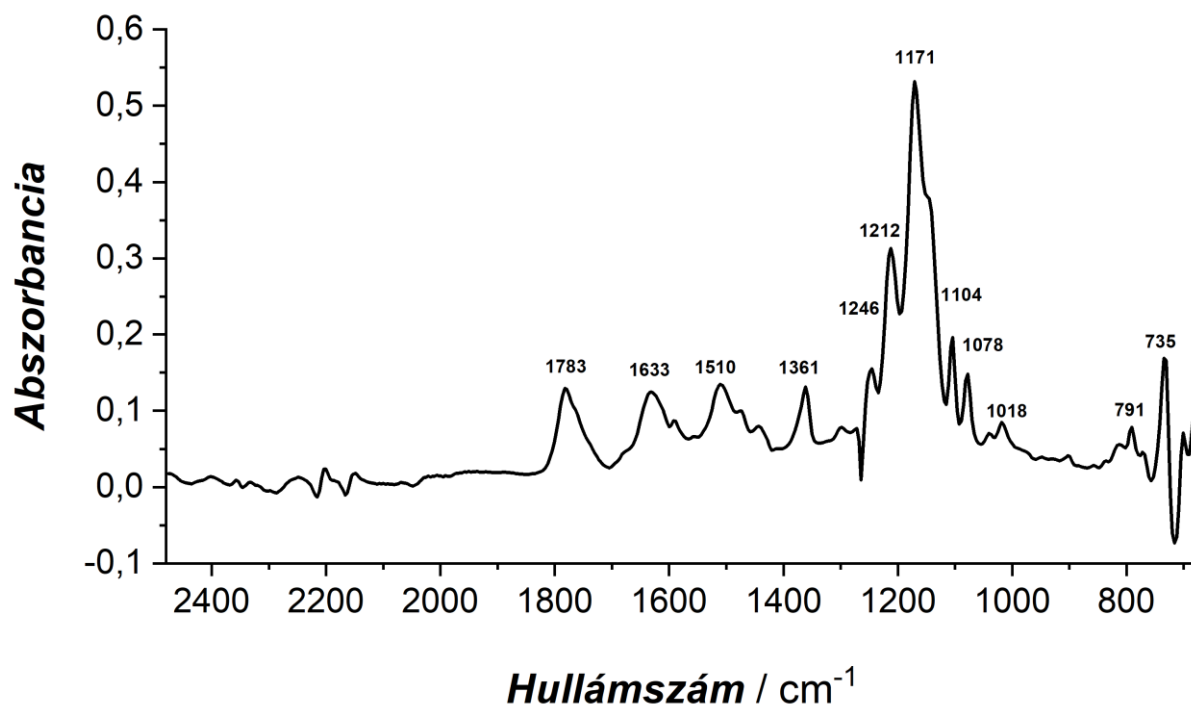
147. ábra. *N*-(*o*-tolil)acetamid (**210**) 1 mmol/mL koncentrációjú diklórmétános oldatának IR spektruma.



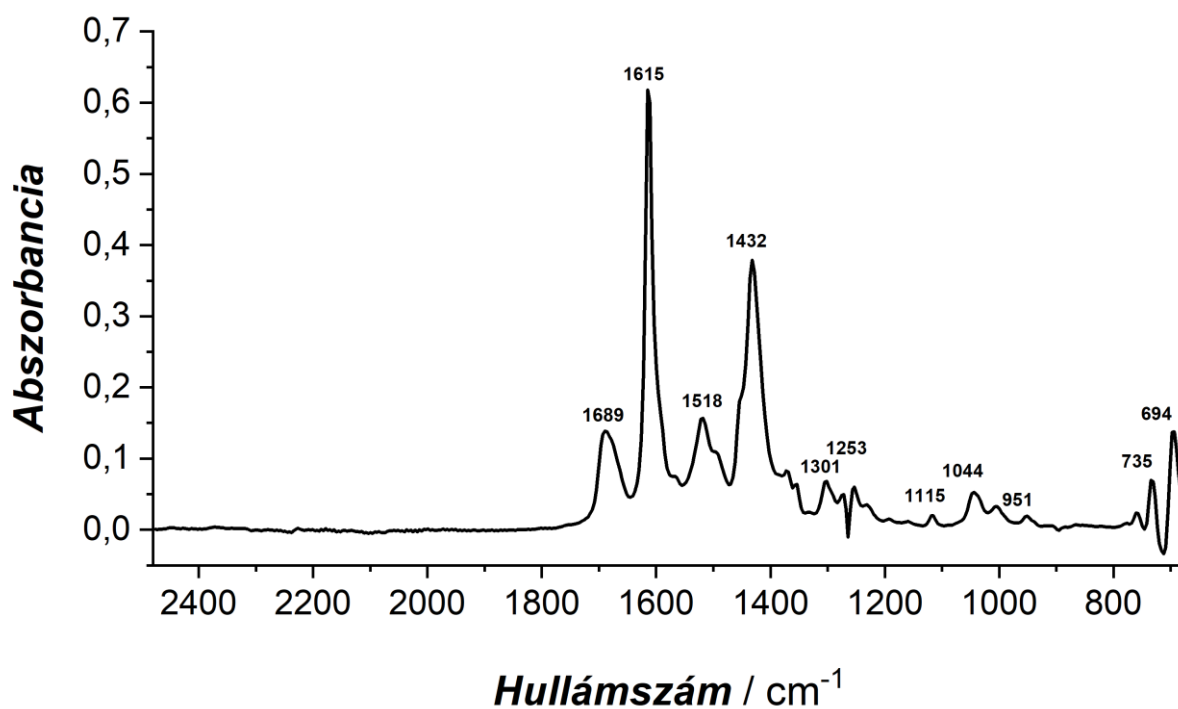
148. ábra. *N*-(2-(2,2,2-trifluoretil)fenil)acetamid (**327**) 1 mmol/mL koncentrációjú diklórmetános oldatának IR spektruma.



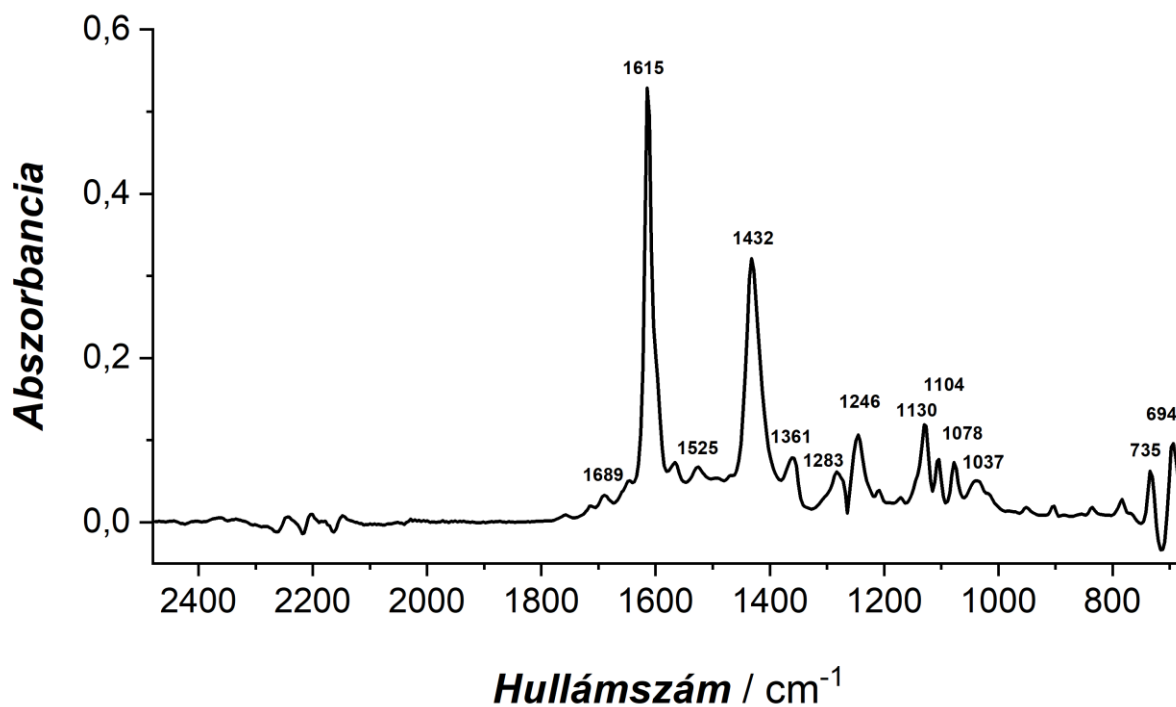
149. ábra. *N*-(*o*-tolil)acetamid (**210**) : TFA = 1:1 arányú 1 mmol/mL koncentrációjú diklórmetános oldatának IR spektruma.



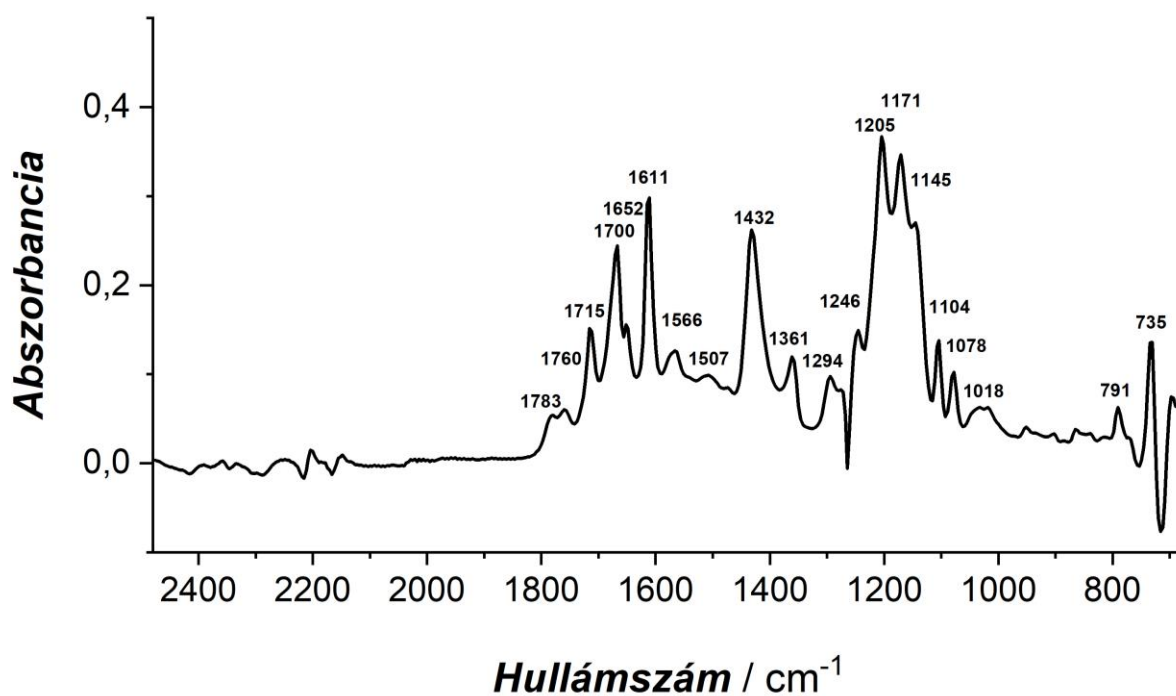
150. ábra. *N*-(2-(2,2,2-trifluorethyl)fenil)acetamid (**327**) : TFA = 1:1 arányú 1 mmol/mL koncentrációjú diklórmétános oldatának IR spektruma.



151. ábra. *N*-(*o*-tolil)acetamid (**210**) : Pd(OAc)<sub>2</sub> = 1:1 arányú 0,5 mmol/mL koncentrációjú diklórmétános oldatának IR spektruma.



152. ábra. *N*-(2-(2,2,2-trifluoretil)fenil)acetamid (**327**) : Pd(OAc)<sub>2</sub> = 1:1 arányú 0,5 mmol/mL koncentrációjú diklórmetános oldatának IR spektruma.

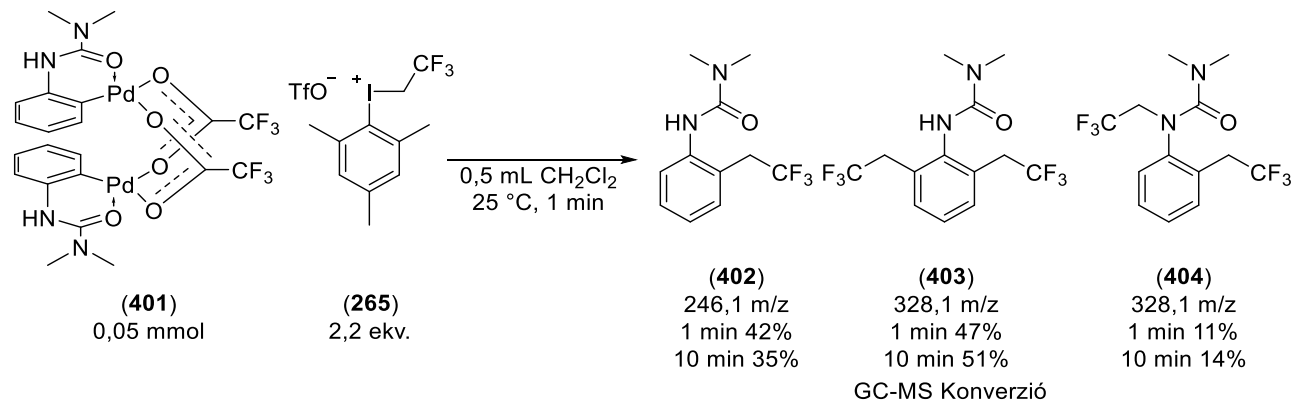


153. ábra. *N*-(2-(2,2,2-trifluoretil)fenil)acetamid (**327**) : Pd(OAc)<sub>2</sub> : TFA = 1:1:1 arányú 0,5 mmol/mL koncentrációjú diklórmetános oldatának IR spektruma.

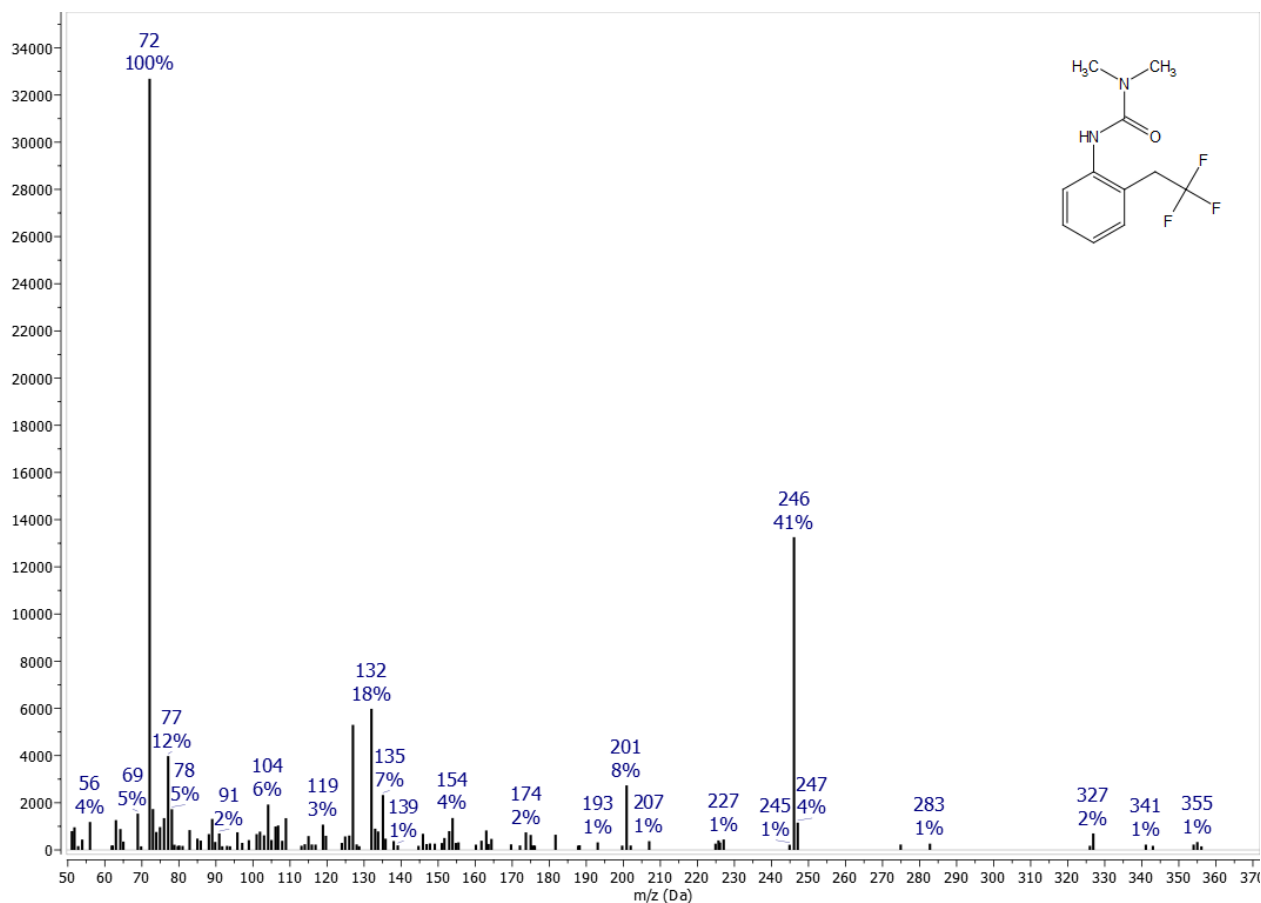
### 8.3.2. *N*-arilurea származékok 2,2,2-trifluoretilezési reakciójának optimalizálása

Modellvegyületnek a 1,1-dimetil-3-(*m*-tolil)ureát választottuk. Az aromás gyűrűn *meta* pozícióban elhelyezkedő metilcsoporthoz közelebbi *orto*-C-H kötés hasítása nem kedvező, így csak a C6-H hasítása történik meg.

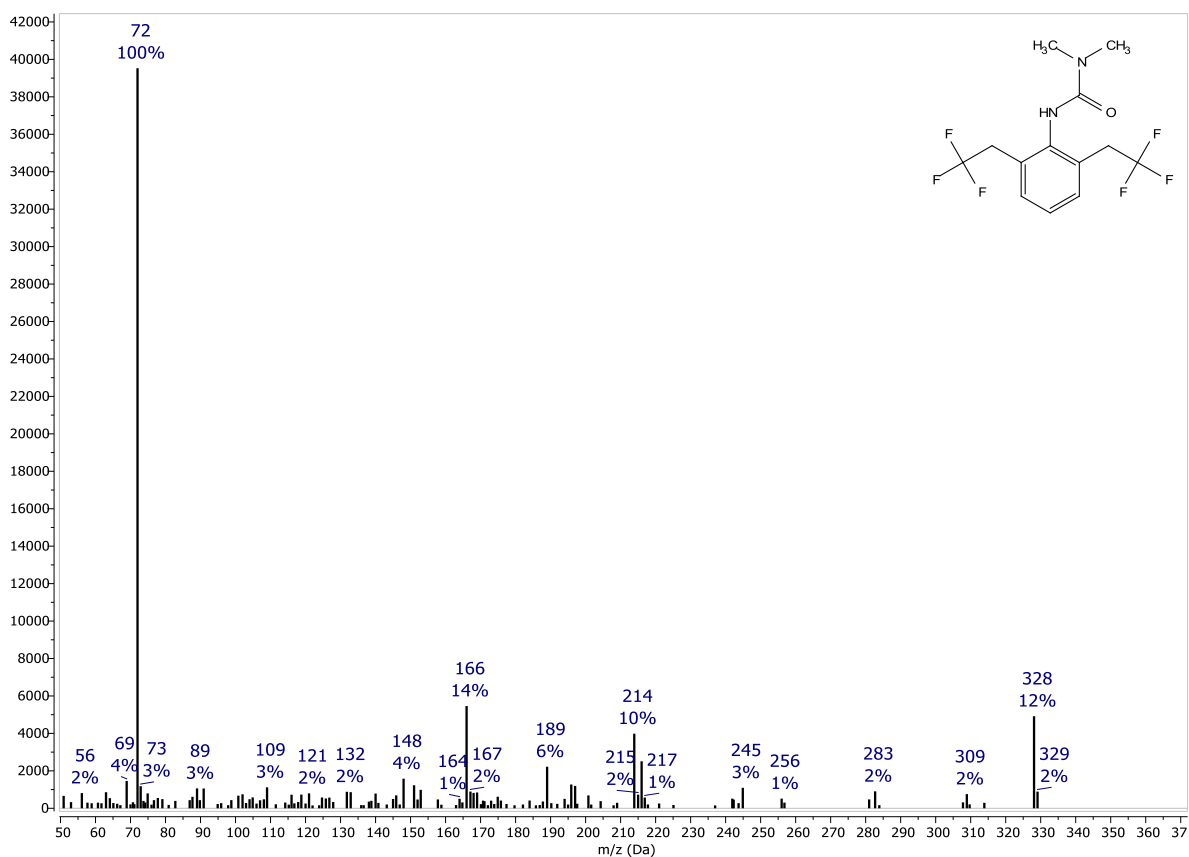
#### 8.3.2.1. Kétmagvű aromás urea-Pd-komplex reakciója trifluoretiljodóniumsóval



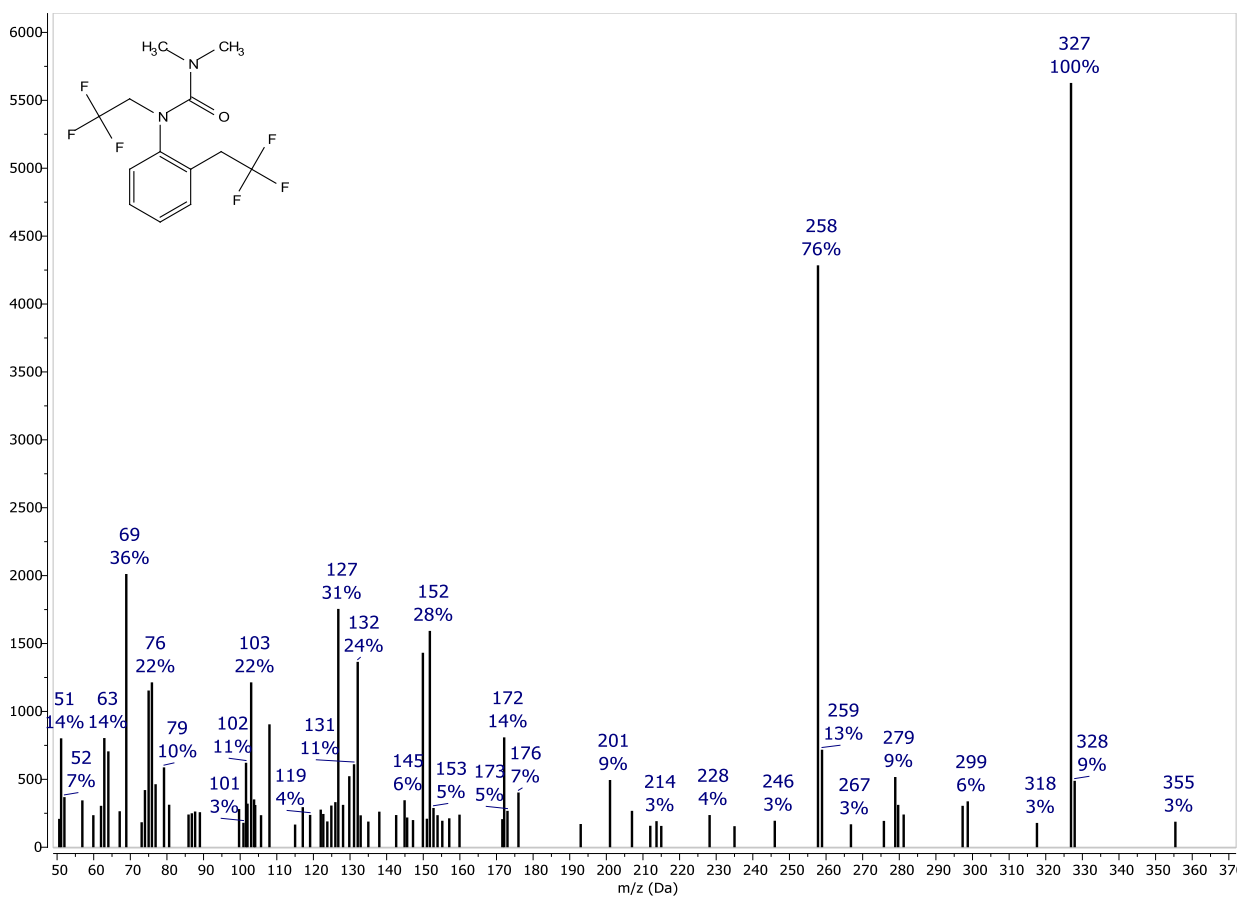
Egy 4 mL-es csavaros kupakos üvegcsébe bemértünk a bis[2-(3,3-dimetilureido)-fenil-C;*O*]bis[μ-(trifluoracetato-*O*:*O*′)]-dipalladium(II)-komplexből (**401**, 0,05 mmol, 0,38 mg), majd az üvegcsét mágneses keverőmaggal láttuk el. Ezt követően 0,5 mL *oldószert* adtunk hozzá és 25 °C-on kevertetni kezdtük. 30 másodperc eltelte után egy részletben hozzáadtuk a *mezitil*-(2,2,2-trifluoretil)jodónium-trifluormetánszulfonátot (**265**, 0,11 mmol, 52 mg) és az üvegcsét gyorsan lezárjuk a kupakkal. Az oldatot további 1 percig kevertettük, miközben a halványsárga reakcióelegy sötétbarnává változott, és jelentősen felmelegedett. Az oldatból 1 és 10 perc után mintát vettünk GC-MS analízis céljából. A (**402**, **403**, **404**) termékeket fragmentációjuk alapján határoztuk meg.



154. ábra. (402) tömegspektruma.

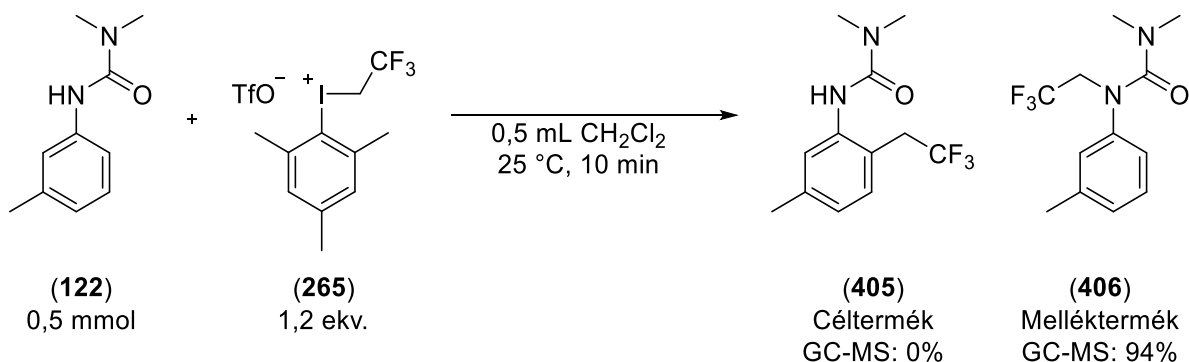


155. ábra. (403) tömegspektruma.

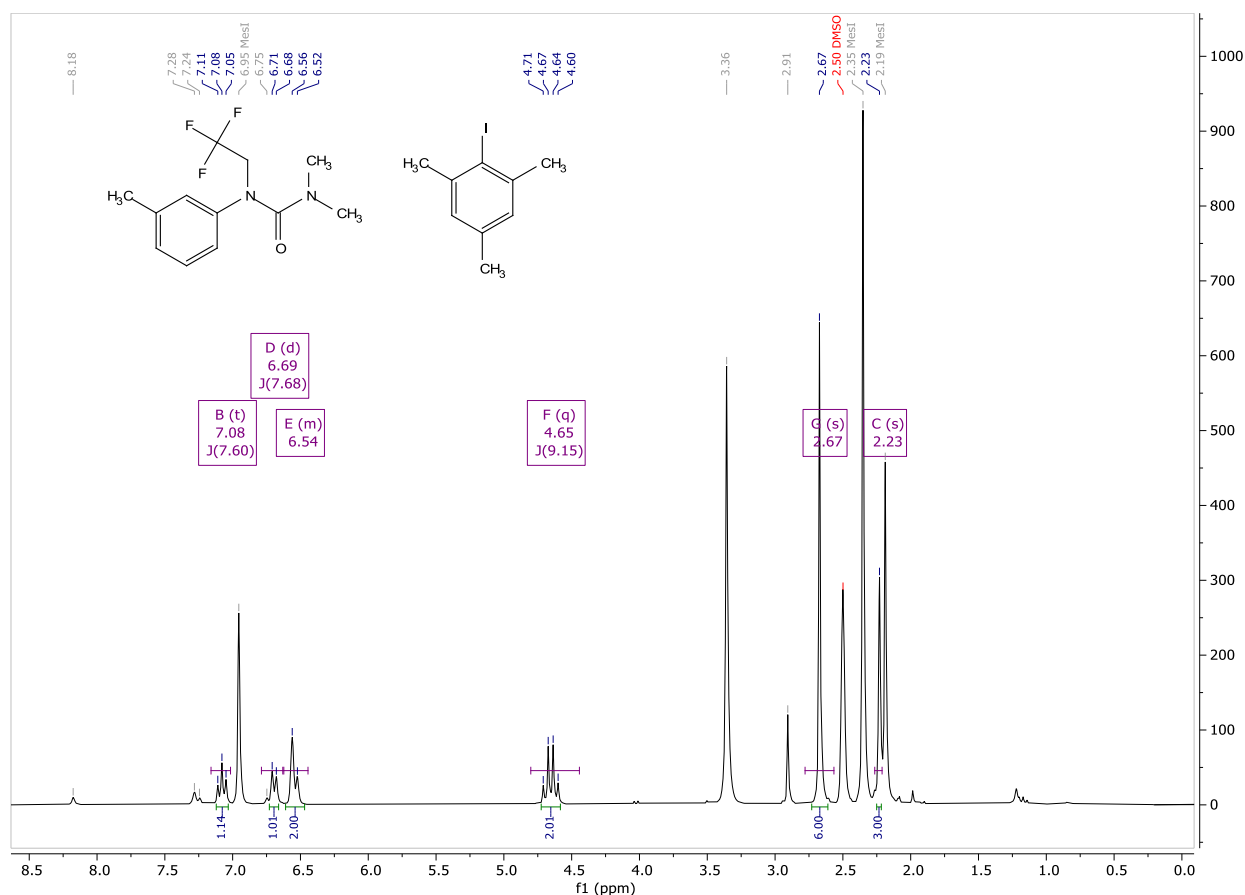


156. ábra. (404) tömegspektruma.

### 8.3.2.2. 1,1-dimetil-3-(*m*-tolil)urea reakciója mezitil-(2,2,2-trifluoretil)jodónium-trifluormetánszulfonáttal sav és palládiumkatalizátor jelenléte nélkül

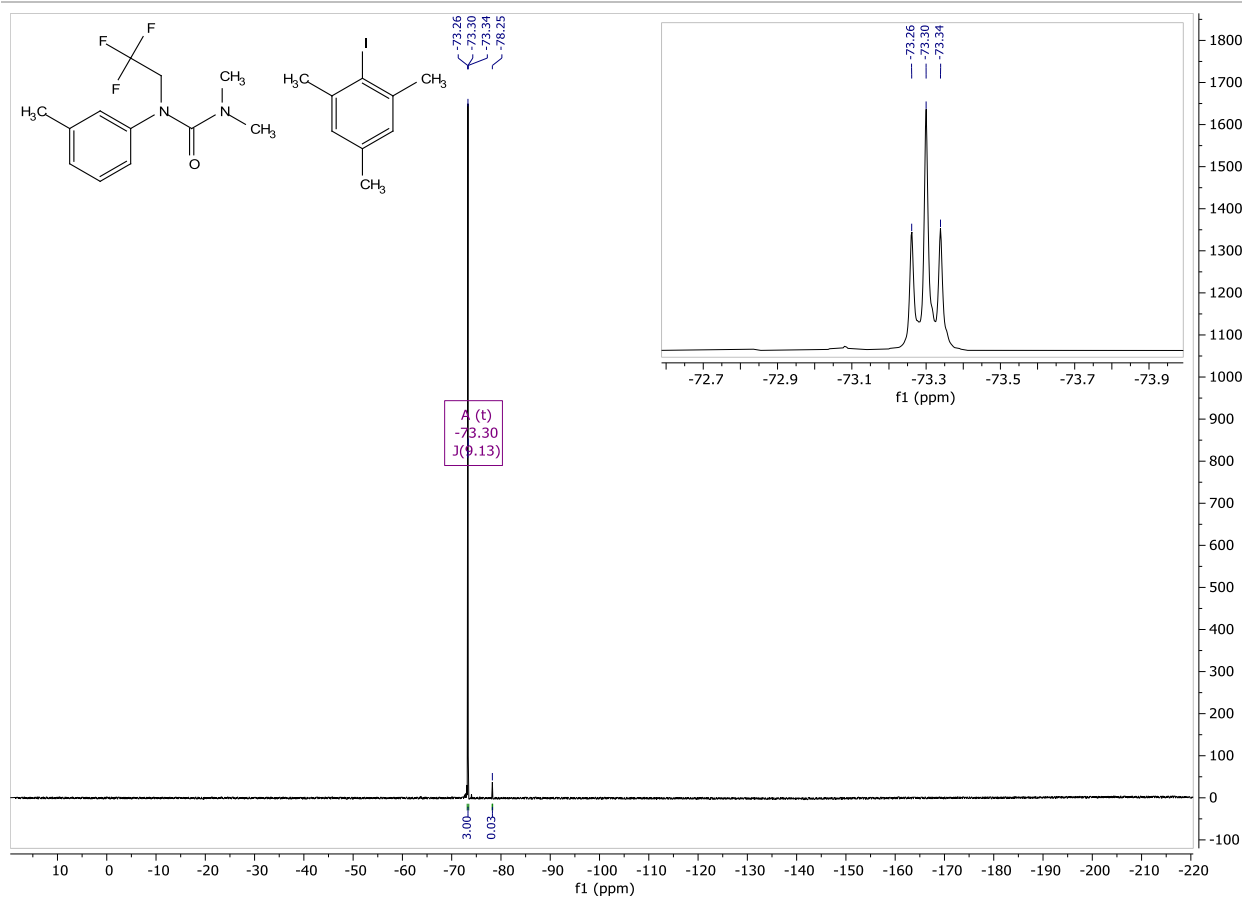
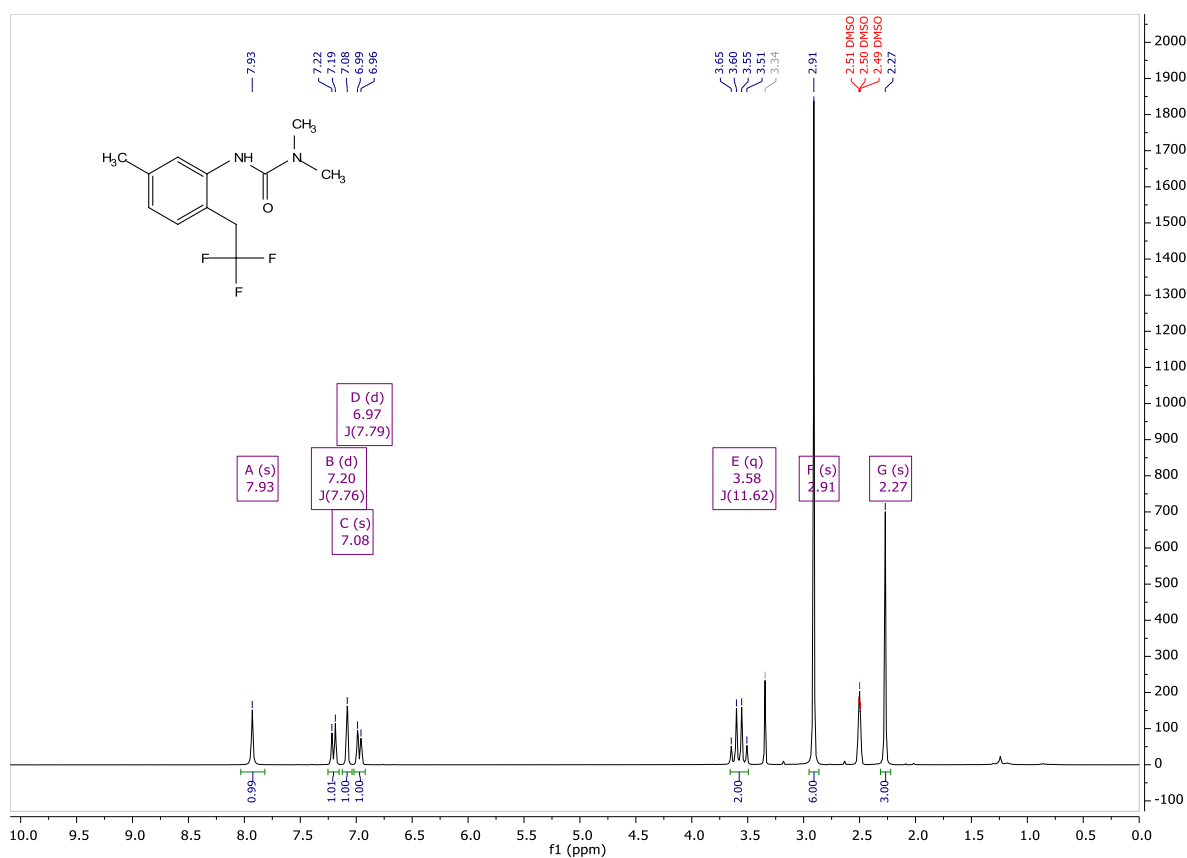


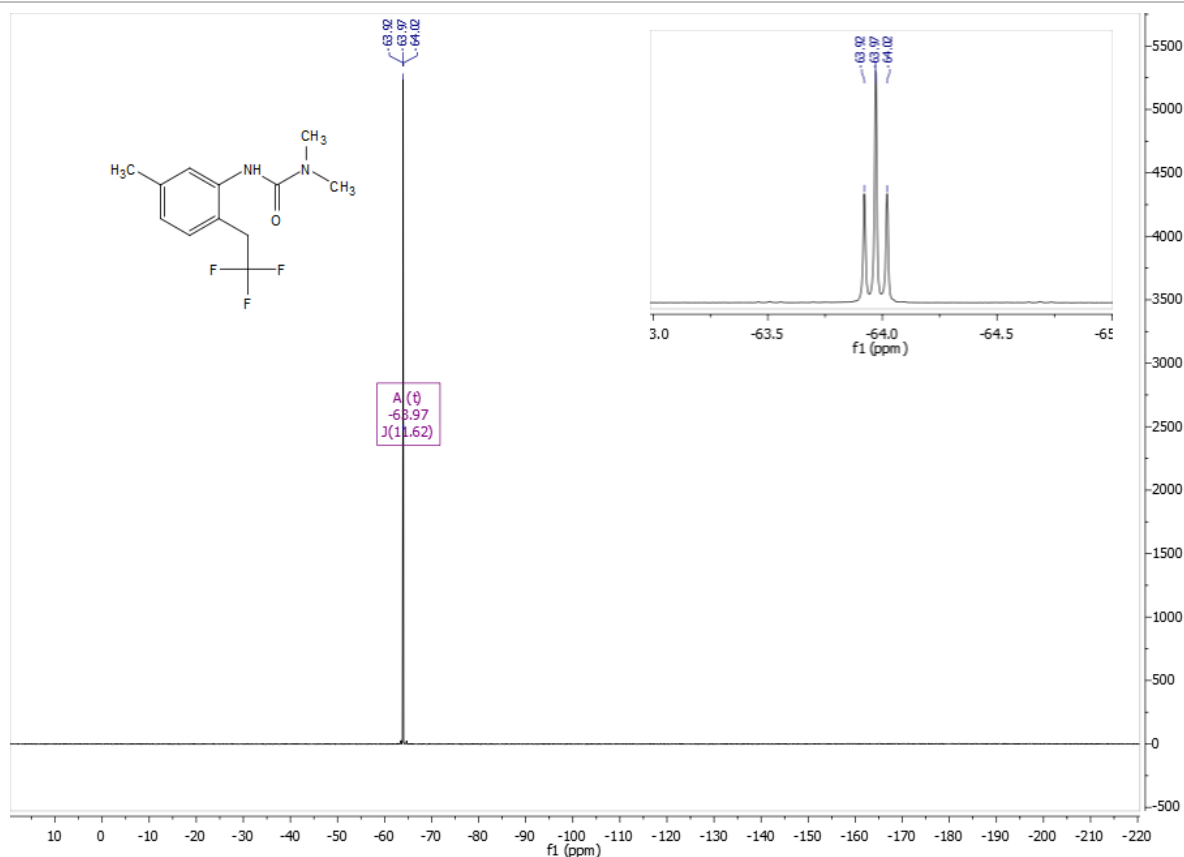
Egy 4 mL-es csavaros kupakos üvegcsébe bemértünk 1,1-dimetil-3-(*m*-tolil)ureát (122, 0,5 mmol, 89 mg) és mezitil-(2,2,2-trifluoretil)jodónium-trifluormetánszulfonátot (265, 0,6 mmol, 28,7 mg) majd az üvegcsét mágneses keverőmaggal láttuk el. Ezt követően 0,5 mL *diklórmetán* oldószert adtunk hozzá, az üvegcsét lezárjuk és kevertetni kezdtük az oldatot. A reakcióelegyet 25 °C-on 10 percent át kevertettük. Az oldatból mintát vettünk GC-MS analízis céljából, majd az oldatot 25 mL etil-acetáttal választótölcsérbe mostuk, majd 2 × 10 mL cc. NaHCO<sub>3</sub> oldattal, 10 mL cc. NaCl oldattal extraháltuk. A szerves fázist kihevített és elporított MgSO<sub>4</sub> hozzáadásával szárítottuk majd rotációs vákuumbepárló segítségével bepároltuk. A keletkező barna olajos anyagot <sup>1</sup>H és <sup>19</sup>F NMR vizsgálatoknak vetettük alá.



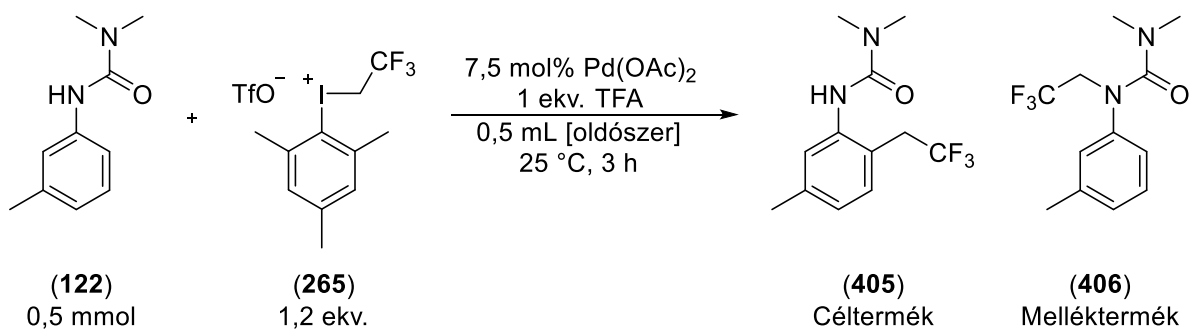
157. ábra. (406) nyerstermék <sup>1</sup>H NMR spektruma.



158. ábra. (406) nyerste mék <sup>19</sup>F NMR spektruma.159. ábra. (405) termék <sup>1</sup>H NMR spektruma.

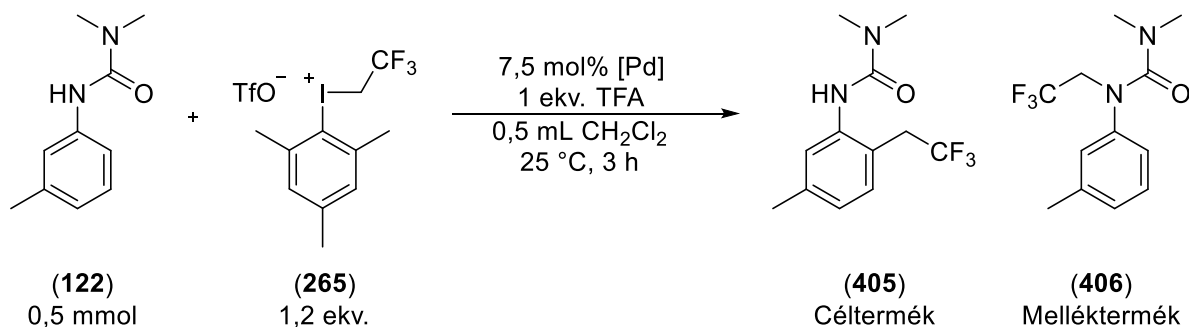
160. ábra. (405) termék  $^{19}\text{F}$  NMR spektruma.

### 8.3.2.3. Az oldószer hatása



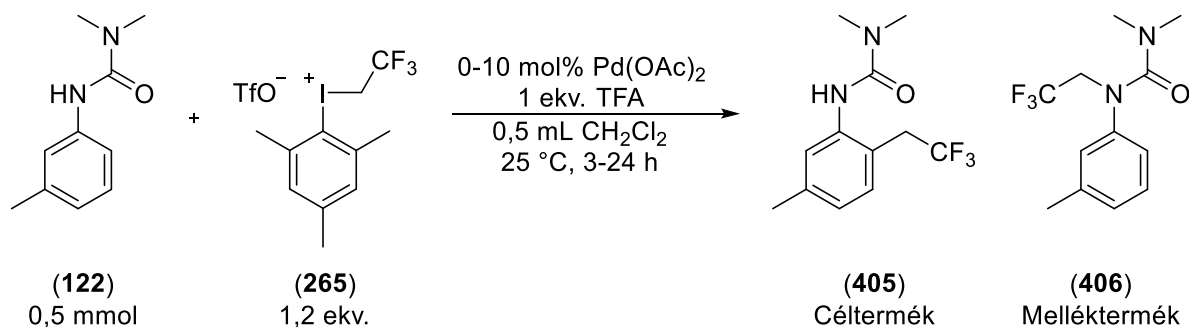
Egy 4 mL-es csavaros kupakos üvegcsébe bemértünk *palládium(II)-acetátot* (0,00375 mmol, 0,84 mg), *1,1-dimetil-3-(m-tolil)ureát* (122, 0,05 mmol, 8,9 mg) majd az üvegcsét mágneses keverőmaggal láttuk el. Ezt követően 0,5 mL *oldószer*t adtunk hozzá és kevertetni kezdtük a világosbarna oldatot 25 °C-on és azonnal hozzáadunk a *trifluorecetsavat* (0,05 mmol, 3,8 µl). 1 perc kevertetést követően bemérünk *mezitil-(2,2,2-trifluoretil)jodónium-trifluormetánszulfonátot* (265, 0,06 mmol, 28,7 mg) és az üvegcsét kupakkal lezártuk. A reakcióelegyet 25 °C-on 3 órán át kevertettük. Az oldatból többször mintát vettünk GC-MS analízis céljából.

### 8.3.2.4. A palládiumkatalizátor minőségének hatása



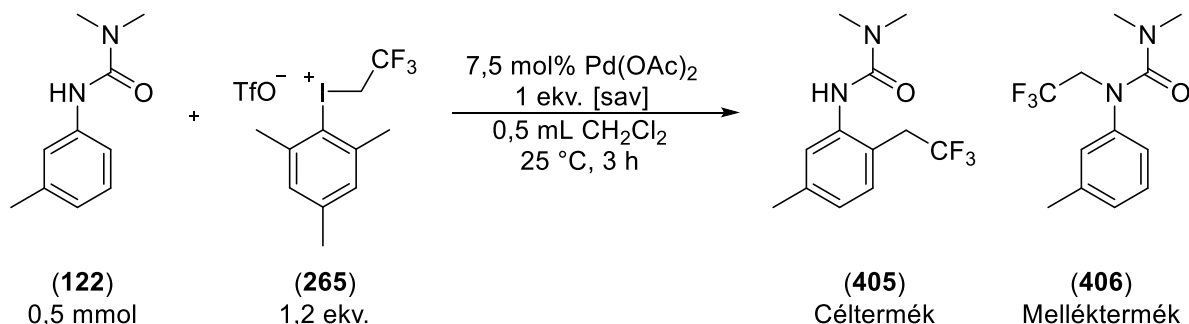
Egy 4 mL-es csavaros kupakos üvegcsébe bemértünk *palládium(II)* vegyületet (0,00375 mmol, 0,84 mg), *1,1-dimetil-3-(m-tolil)ureát* (**122**, 0,05 mmol, 8,9 mg) majd az üvegcsét mágneses keverőmaggal láttuk el. Ezt követően 0,5 mL *diklórmétánt* adtunk hozzá és kevertetni kezdtük a világosbarna oldatot 25 °C-on és azonnal hozzáadunk a *trifluorecetsavat* (0,05 mmol, 3,8 µl). 1 perc kevertetést követően bemérünk *mezitil-(2,2,2-trifluoretil)jodónium-trifluormetánszulfonátot* (**265**, 0,06 mmol, 28,7 mg) és az üvegcsét kupakkal lezártuk. A reakcióelegyet 25 °C-on 3 órán át kevertettük. Az oldatból többször mintát vettünk GC-MS analízis céljából.

### 8.3.2.5. A palládium(II)-acetát katalizátor mennyiségének hatása



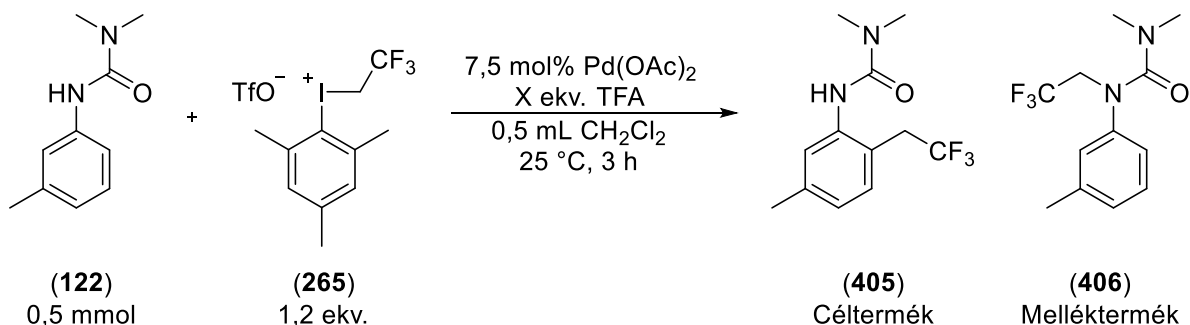
Egy 4 mL-es csavaros kupakos üvegcsébe bemértünk *1,1-dimetil-3-(m-tolil)ureát* (**122**, 0,05 mmol, 8,9 mg) majd az üvegcsét mágneses keverőmaggal láttuk el. Egy másik üvegcsében *palládium(II)-acetát* és *diklórmétán* felhasználásával törzsoldatot készítünk (koncentráció: 0-0,005 mmol, 0-1,1225 mg 0,5 mL oldószerben). Ezt követően 0,5 mL *katalizátor törzsoldatot* adtunk hozzá és kevertetni kezdtük a világosbarna oldatot 25 °C-on és azonnal hozzáadtunk a *trifluorecetsavat* (0,05 mmol, 3,8 µl). 1 perc kevertetést követően bemérünk *mezitil-(2,2,2-trifluoretil)jodónium-trifluormetánszulfonátot* (**265**, 0,06 mmol, 28,7 mg) és az üvegcsét kupakkal lezártuk. A reakcióelegyet 25 °C-on 3-24 órán át kevertettük. Az oldatból többször mintát vettünk GC-MS analízis céljából.

### 8.3.2.6. A hozzáadott savak hatása



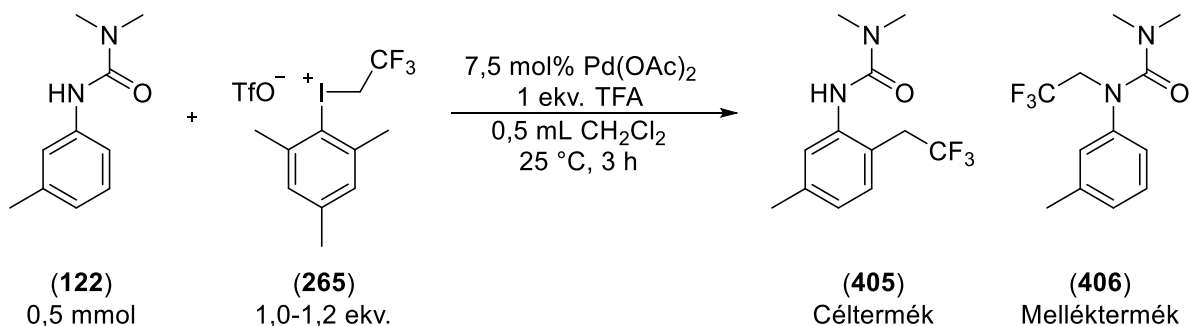
Egy 4 mL-es csavaros kupakos üvegcsébe bemértünk *palládium(II)-acetátot* (0,00375 mmol, 0,84 mg), *1,1-dimetil-3-(m-tolil)ureát* (**122**, 0,05 mmol, 8,9 mg) majd az üvegcsét mágneses keverőmaggal láttuk el. Ezt követően 0,5 mL *diklórmetánt* adtunk hozzá és kevertetni kezdtük a világosbarna oldatot 25 °C-on és azonnal hozzáadunk *savat* (0,05 mmol). 1 perc kevertetést követően bemérünk *mezitil-(2,2,2-trifluoretil)jodónium-trifluormetánszulfonátot* (**265**, 0,06 mmol, 28,7 mg) és az üvegcsét kupakkal lezártuk. A reakcióelegyet 25 °C-on 3 órán át kevertettük. Az oldatból többször mintát vettünk GC-MS analízis céljából.

### 8.3.2.7. A hozzáadott trifluorecetsav mennyiségének hatása



Egy 4 mL-es csavaros kupakos üvegcsébe bemértünk *palládium(II)-acetátot* (0,00375 mmol, 0,84 mg), *1,1-dimetil-3-(m-tolil)ureát* (**122**, 0,05 mmol, 8,9 mg) majd az üvegcsét mágneses keverőmaggal láttuk el. Ezt követően törzsoldatot készítettünk *trifluorecetsav* és *diklórmetán* oldószer felhasználásával (0-0,1 mmol, 0-7,6 µL 0,5 mL oldószerben), melyből 0,5 mL-t mértünk be majd kevertetni kezdtük a világosbarna oldatot 25 °C-on. 1 perc kevertetést követően hozzáadtuk a *mezitil-(2,2,2-trifluoretil)jodónium-trifluormetánszulfonátot* (**265**, 0,06 mmol, 28,7 mg) és az üvegcsét kupakkal lezártuk. A reakcióelegyet 25 °C-on 3 órán át kevertettük. Az oldatból többször mintát vettünk GC-MS analízis céljából.

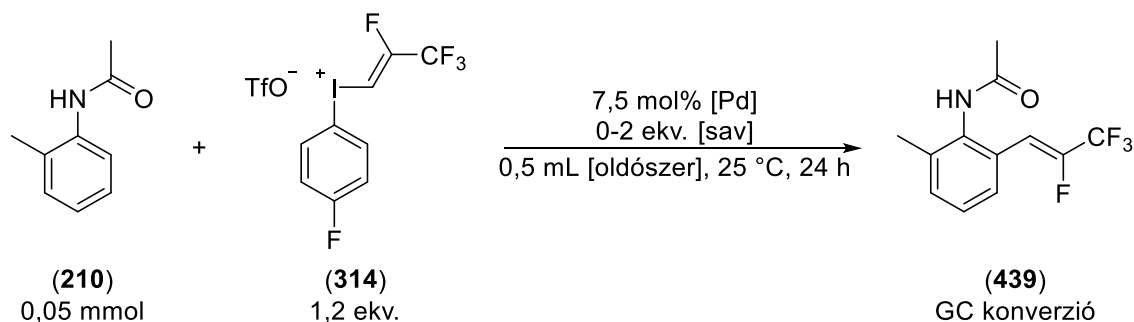
### 8.3.2.8. A mezitil-(2,2,2-trifluoretil)jodónium-trifluormetánszulfonát mennyiségének hatása



Egy 4 mL-es csavaros kupakos üvegcsébe bemértünk *palládium(II)-acetátot* (0,00375 mmol, 0,84 mg), *1,1-dimetil-3-(m-tolil)ureát* (**122**, 0,05 mmol, 8,9 mg) majd az üvegcsét mágneses keverőmaggal láttuk el. Ezt követően 0,5 mL *diklórmetánt* adtunk hozzá és kevertetni kezdtük a világosbarna oldatot 25 °C-on és azonnal hozzáadunk *trifluorecetsavat* (0,05 mmol, 3,8 µl). 1 perc kevertetést követően bemérünk *mezitil-(2,2,2-trifluoretil)jodónium-trifluormetánszulfonátot* (**265**, 0,05-0,06 mmol, 28,7 mg) és az üvegcsét kupakkal lezártuk. A reakcióelegyet 25 °C-on 3 órán át kevertettük. Az oldatból többször mintát vettünk GC-MS analízis céljából.

## 8.4. 2,3,3,3-Tetrafluorprop-1-en-1-il beépítési reakciók optimalizálása

Az anilidszármazékok és az aromás ureák fluoralkenilezési reakciói során számos paraméter hatását megvizsgáltunk. Az optimalizálási reakciók kivitelezésénél 0,05 mmol méretben végeztük a kísérleteket, a reakcióelegy összetételét kémiai analitikai módszerekkel (elsősorban VRK, GC-MS) határoztuk meg, azonban az ilyen kisléptékű reakcióelegyekből a termékeket nem izoláltuk. Modellvegyületnek a 2-metilacetanilidet választottuk, hogy az egyszeres *orto*-C-H aktiválási reakció körülményeit vizsgálhassuk. Reagensként 4-fluorfenil-(2,3,3,3-tetrafluorprop-1-en-1-il)jodónium-triflát (**314**) sót használtunk.

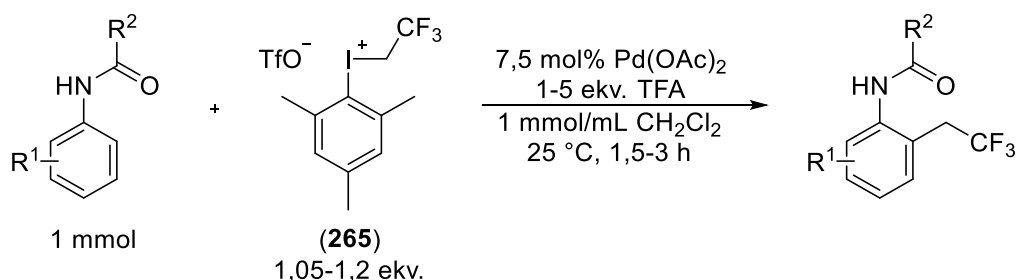


Egy 4 mL-es csavaros kupakos üvegcsébe bemértünk *palládium(II)* vegyületet (0,00375 mmol), *N*-(2-metilfenil)acetamidot (**122**, 0,05 mmol, 7,5 mg) 4-fluorfenil-(2,3,3,3-tetrafluorprop-1-en-1-il)jodónium-triflátot (**314**, 0,06 mmol, 29,1 mg) majd az üvegcsét mágneses keverőmaggal láttuk el. Ezt követően 0,5 mL *oldószert* adtunk hozzá és kevertetni kezdtük a világosbarna oldatot 25 °C-on. Majd azonnal hozzáadtunk a *savat* (0-0,1 mmol) és az üvegcsét kupakkal lezártuk. A reakcióelegyet 25 °C-on 24 órán át kevertettük. Az oldatból többször mintát vettünk GC-FID és GC-MS analízis céljából.

## 8.5. Termékek előállítása és karakterizálása

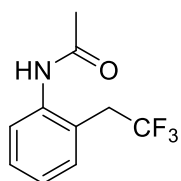
Az anilidszármazékok és az aromás ureák 2,2,2-trifluoretilezési reakcióját számos vegyület esetén elvégeztük. A szerkezetmeghatározás és az átalakítás hatékonyságának megállapítása érdekében az optimális reakciókörülményeket alkalmazva a reakciókat 0,5-1 mmol-os méretben is elvégeztük. A reakcióelegy összetételét kémiai analitikai módszerekkel (elsősorban VRK, GC-MS) adtuk meg, az izolált termékeket jellemeztük szín, szobahőmérsékletű halmazállapot (szilárd esetén olvadáspont), retenciófaktor - eluens, NMR, IR spektroszkópia, MS(EI) fragmentáció és pontos tömeg (HRMS) meghatározásával.

### 8.5.1. *Orto*-helyzetű 2,2,2-tetrafluoretilezett aromás amidok előállítása



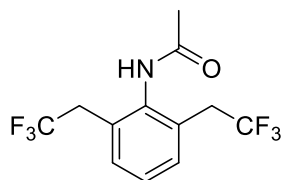
Egy 4 mL-es csavaros kupakkal zárható üvegcsébe bemértünk *palládium(II)-acetátot* (0,075 mmol, 7,5 mol%, 16,8 mg), az *aromás amid-származékot* (1 mmol) és *mezitil-(2,2,2-trifluoretil)jodónium-trifluorometánszulfonát* sót (**265**, 1,05-1,2 ekv. 1,05-1,2 mmol, 502-573 mg). Az üvegcsét keverőmaggal láttuk el majd 1 mL *diklórmetán* oldószert adtunk hozzá, és ezt követően bemértük a *trifluorecetsavat* (1-3 ekv. 2-3 mmol, 77-233  $\mu$ L). Az üvegcsét kupakkal lezártuk, majd az oldatot 1,5-3 órán át kevertettük 25 °C-on. Ezt követően az oldatot 25 mL etil-acetáttal választótölcsérbe mostuk, majd 2  $\times$  10 mL cc. NaHCO<sub>3</sub> oldattal és 10 mL cc. NaCl oldattal extraháltuk. A szerves fázist kihevített és elporított MgSO<sub>4</sub> hozzáadásával szárítottuk és Celite-re pároltuk. A nyersterméket normálfázisú oszlopkromatográfiás tisztításnak vetettük alá (szilikagél állófázis, hexán : etil-acetát eluens), a tiszta terméket tartalmazó frakciókat egyesítettük és bepároltuk. A végterméket szobahőmérsékleten nagyvákuumban szárítottuk.

#### 8.5.1.1. *N*-(2-(2,2,2-trifluoretil)fenil)acetamid



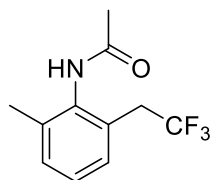
(**326**)<sup>774</sup> Az általános leírást követve 1 ekv. TFA-at és 1,05 ekv. (**265**) jodóniumsót mértünk be és 1,5 órán át kevertettük. Fehér szilárd, 180 mg (0,83 mmol; 83%). **R<sub>f</sub>** = 0,35 (hexán : etil-acetát = 1:1). **OP**: 177-178 °C. **<sup>1</sup>H NMR** (250 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  9,53 (s; 1H); 7,45 (d;  $J$  = 7,8 Hz; 1H); 7,40 – 7,28 (m; 2H); 7,20 (t;  $J$  = 7,3 Hz; 1H); 3,70 (q;  $J$  = 11,5 Hz; 2H); 2,06 (s; 3H). **<sup>19</sup>F NMR** (235 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  -64,2 (t;  $J$  = 11,5 Hz). **<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR** (63 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  168,9; 137,7; 132,0; 128,8; 126,7 (q;  $J$  = 277,5 Hz); 126,6; 125,7; 124,8 (q;  $J$  = 2,8 Hz); 34,8 (q;  $J$  = 29,0 Hz); 23,5. **MS** (EI; 70 eV):  $m/z$  (%): 217(20); 176(8); 175(90); 155(10); 136(6); 135(18); 127(22); 107(10); 106(100); 77(13). **HRMS**  $m/z$  számolt: C<sub>10</sub>H<sub>11</sub>F<sub>3</sub>NO [M+H]<sup>+</sup> 218,0793 mért: 218,0797. **IR** (ATR) 1734; 1697; 1652; 1559; 1540; 1521; 1507; 1477; 1458; 1436; 1361; 1253; 1141; 1067; 671 cm<sup>-1</sup>.

#### 8.5.1.2. *N*-(2,6-bisz(2,2,2-trifluoretil)fenil)acetamid

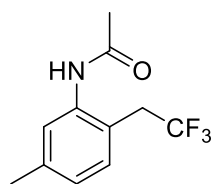


(**330**) Az általános leírást követve 3 ekv. TFA-at és 1,2 ekv. (**265**) jodóniumsót mértünk be és 3 órán át kevertettük. A reakció nyerstermékeként keletkező (**326**, mono-CH<sub>2</sub>CF<sub>3</sub>) vegyületet kiindulási vegyületként használva, az általános leírást követve 3 ekv. TFA-at és 1,2 ekv. (**265**) jodóniumsót mértünk be és 3 órán át kevertettük. Fehér szilárd, 193 mg (0,65 mmol; 65%). **R<sub>f</sub>** = 0,52 (hexán: etil-acetát = 1:1). **OP**: 218-219 °C. **<sup>1</sup>H NMR** (250 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  9,65 (s; 1H); 7,42 (d;  $J$  = 7,1 Hz; 2H); 7,39 – 7,26 (m; 1H); 3,61 (q;  $J$  = 11,4 Hz; 4H); 2,05 (s; 3H). **<sup>19</sup>F NMR** (235 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  -64,1 (t;  $J$  = 11,5 Hz). **<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR** (63 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  168,6; 137,1; 131,6; 128,8 (q;  $J$  = 2,9 Hz; 2C); 127,0; 126,2 (q;  $J$  = 277,3 Hz; 2C); 35,0 (q;  $J$  = 29,0 Hz; 2C); 22,5. **MS** (EI; 70 eV):  $m/z$  (%): 299(11); 258(12); 257(100); 237(10); 218(5); 217(11); 216(6); 197(7); 189(17); 188(72); 168(8); 166(15); 148(13); 141(8); 91(5); 77(3). **HRMS**  $m/z$  számolt: C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>F<sub>6</sub>NO [M+H]<sup>+</sup> 300,0823 mért: 300,0831. **IR** (ATR) 1734; 1719; 1700; 1686; 1671; 1652; 1559; 1540; 1521; 1507; 1492; 1473; 1458; 1141; 1111 cm<sup>-1</sup>.

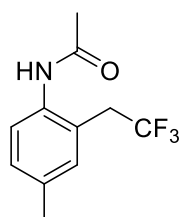
#### 8.5.1.3. *N*-(2-metil-6-(2,2,2-trifluoretil)fenil)acetamid



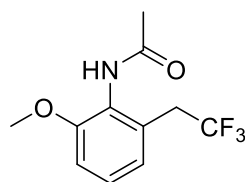
(**327**) Az általános leírást követve 1 ekv. TFA-at és 1,2 ekv. (**265**) jodóniumsót mértünk be és 1,5 órán át kevertettük. Fehér szilárd, 208 mg (0,9 mmol; 90%). **R<sub>f</sub>** = 0,42 (hexán : etil-acetát = 1:1). **OP**: 179-180 °C. **<sup>1</sup>H NMR** (250 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  9,39 (s; 1H); 7,42 – 7,03 (m; 3H); 3,54 (q;  $J$  = 11,5 Hz; 2H); 2,15 (s; 3H); 2,04 (s; 3H). **<sup>19</sup>F NMR** (235 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  -64,0 (t;  $J$  = 11,5 Hz). **<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR** (63 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  $\delta$  168,6; 136,6; 136,5; 130,5; 129,1; 128,3 (q;  $J$  = 2,8 Hz); 126,9; 126,6 (q;  $J$  = 277,4 Hz); 35,2 (q;  $J$  = 28,8 Hz); 22,9; 18,56. **MS** (EI; 70 eV):  $m/z$  (%): 231(28); 189(99); 190(10); 169(12); 148(15); 141(11); 121(11); 120(100); 91(19); 77(9). **HRMS**  $m/z$  számolt: C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>F<sub>3</sub>NO [M+H]<sup>+</sup> 232,0954 mért: 232,0949. **IR** (ATR) 1648; 1637; 1559; 1540; 1521; 1507; 1488; 1264; 1246; 1141; 1104; 791; 731; 705 cm<sup>-1</sup>.

8.5.1.4. *N*-(5-metil-2-(2,2,2-trifluoretil)fenil)acetamid

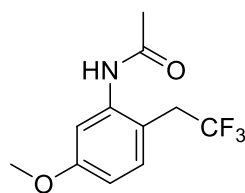
(332) Az általános leírást követve 1 ekv. TFA-at és 1,2 ekv. (265) jodóniumsót mértünk be és 1,5 órán át kevertettük. Fehér szilárd, 217 mg (0,94 mmol; 94%).  $R_f = 0,47$  (hexán: etil-acetát = 1:1). **OP**: 201-202 °C.  $^1\text{H NMR}$  (250 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9,47 (s; 1H); 7,39 – 7,09 (m; 2H); 7,01 (d;  $J = 7,7$  Hz; 1H); 3,64 (q;  $J = 11,5$  Hz; 2H); 2,28 (s; 3H); 2,04 (s; 3H).  $^{19}\text{F NMR}$  (235 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  -64,4 (t;  $J = 11,5$  Hz).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (63 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  168,5; 137,9; 137,2; 131,4; 126,7; 126,4 (q;  $J = 277,4$  Hz); 126,2; 121,5 (q;  $J = 3,0$  Hz); 34,2 (q;  $J = 29,0$  Hz); 23,2; 20,7. **MS** (EI; 70 eV):  $m/z$  (%): 231(19); 189(57); 148(9); 141(7); 121(11); 120(100); 91(13); 77(8). **HRMS**  $m/z$  számolt:  $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{NO}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  232,0949 mért: 232,0954. **IR** (ATR) 1700; 1686; 1671; 1652; 1637; 1618; 1559; 1540; 1521; 1507; 1488; 1473; 1458; 1253; 1141  $\text{cm}^{-1}$ .

8.5.1.5. *N*-(4-metil-2-(2,2,2-trifluoretil)fenil)acetamid

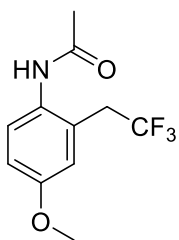
(333) Az általános leírást követve 1 ekv. TFA-at és 1,05 ekv. (265) jodóniumsót mértünk be és 1,5 órán át kevertettük. Fehér szilárd, 201 mg (0,87 mmol; 87%).  $R_f = 0,3$  (hexán: etil-acetát = 1:1). **OP**: 202-203 °C.  $^1\text{H NMR}$  (250 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9,45 (s; 1H); 7,30 (d;  $J = 7,9$  Hz; 1H); 7,19 – 7,09 (m; 2H); 3,63 (q;  $J = 11,5$  Hz; 2H); 2,28 (s; 3H); 2,03 (s; 3H).  $^{19}\text{F NMR}$  (235 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  -64,2 (t;  $J = 11,5$  Hz).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (63 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  168,5; 134,8; 134,6; 131,9; 129,0; 126,4 (q;  $J = 277,5$  Hz); 126,3; 124,5 (q;  $J = 2,8$  Hz); 34,5 (q;  $J = 29,1$  Hz); 23,1; 20,39. **MS** (EI; 70 eV):  $m/z$  (%): 231(26); 189(100); 188(12); 169(10); 148(15); 121(12); 120(99); 106(20); 91(16); 77(9). **HRMS**  $m/z$  számolt:  $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{NO}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  232,0949 mért: 232,0951. **IR** (ATR) 1734; 1715; 1697; 1686; 1652; 1559; 1540; 1510; 1488; 1473; 1458; 1361; 1253; 1141; 1074  $\text{cm}^{-1}$ .

8.5.1.6. *N*-(2-metoxi-6-(2,2,2-trifluoretil)fenil)acetamid

(334) Az általános leírást követve 1 ekv. TFA-at és 1,2 ekv. (265) jodóniumsót mértünk be és 2,5 órán át kevertettük. Fehér szilárd, 224 mg (0,91 mmol; 91%).  $R_f = 0,26$  (hexán : etil-acetát = 1:1). **OP**: 184-185 °C.  $^1\text{H NMR}$  (250 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9,26 (s; 1H); 7,26 (t;  $J = 7,9$  Hz; 1H); 7,05 (d;  $J = 8,1$  Hz; 1H); 6,97 (d;  $J = 7,6$  Hz; 1H); 3,76 (s; 3H); 3,51 (q;  $J = 11,5$  Hz; 2H); 2,03 (s; 3H).  $^{19}\text{F NMR}$  (235 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  -63,8 (t;  $J = 11,5$  Hz).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (63 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  168,6; 155,02; 129,2 (q;  $J = 2,8$  Hz); 127,4; 126,3; 126,3 (q;  $J = 277,4$  Hz); 122,5; 111,4; 55,8; 34,8 (q;  $J = 29,0$  Hz); 22,7. **MS** (EI; 70 eV):  $m/z$  (%): 247(27); 206(9); 205(85); 191(8); 190(100); 162(34); 142(12); 124(10); 77(7). **HRMS**  $m/z$  számolt:  $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{NO}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  248,0898 mért: 248,0908. **IR** (ATR) 1697; 1686; 1652; 1559; 1540; 1521; 1495; 1473; 1436; 1361; 1246; 1137; 1108; 1089; 1063  $\text{cm}^{-1}$ .

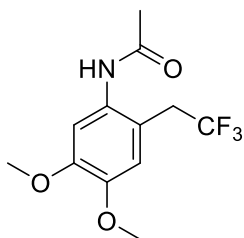
8.5.1.7. *N*-(5-metoxi-2-(2,2,2-trifluoretil)fenil)acetamid

(335) Az általános leírást követve 1 ekv. TFA-at és 1,2 ekv. (265) jodóniumsót mértünk be és 2,5 órán át kevertettük. Fehér szilárd, 219 mg (0,89 mmol; 89%).  $R_f = 0,47$  (hexán : etil-acetát = 1:2). **OP**: 175-176 °C.  $^1\text{H NMR}$  (250 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9,47 (s; 1H); 7,26 (d;  $J = 8,5$  Hz; 1H); 7,11 (s; 1H); 6,79 (d;  $J = 8,4$  Hz; 1H); 3,73 (s; 3H); 3,63 (q;  $J = 11,6$  Hz; 2H); 2,05 (s; 3H).  $^{19}\text{F NMR}$  (235 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  -64,7 (t;  $J = 11,4$  Hz).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (63 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  168,6; 159,1; 138,4; 132,6; 126,5 (q;  $J = 277,4$  Hz); 115,9 (q;  $J = 2,9$  Hz); 111,3; 110,9; 55,2; 33,9 (q;  $J = 29,0$  Hz); 23,3. **MS** (EI; 70 eV):  $m/z$  (%): 247(24); 205(33); 165(8); 157(6); 137(10); 136(100); 93(6). **HRMS**  $m/z$  számolt:  $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{NO}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  248,0898 mért: 248,0902. **IR** (ATR) 1697; 1686; 1671; 1652; 1637; 1618; 1540; 1521; 1488; 1477; 1253; 1137; 805; 738; 705  $\text{cm}^{-1}$ .

**8.5.1.8. *N*-(4-metoxi-2-(2,2,2-trifluoretil)fenil)acetamid**

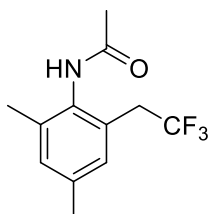
(336) Az általános leírást követve 1 ekv. TFA-at és 1,05 ekv. (265) jodóniumsót mértünk be és 2,5 órán át kevertettük. Fehér szilárd, 200 mg (0,81 mmol; 81%).  $R_f$  = 0,44 (hexán : etil-acetát = 1:4). **OP:** 198-200 °C.  $^1\text{H NMR}$  (250 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9,39 (s; 1H); 7,26 (d;  $J$  = 8,9 Hz; 1H); 7,02 – 6,77 (m; 2H); 3,74 (s; 3H); 3,62 (q;  $J$  = 11,4 Hz; 2H); 2,01 (s; 3H).  $^{19}\text{F NMR}$  (235 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  -64,1 (t;  $J$  = 11,3 Hz).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (63 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  168,6; 156,7; 130,2; 128,0; 126,5 (q;  $J$  = 2,9 Hz); 126,3 (q;  $J$  = 277,7 Hz); 116,8; 113,6; 55,3; 34,8 (q;  $J$  = 29,3 Hz); 23,0.

**MS** (EI; 70 eV):  $m/z$ : 248(5); 247(36); 205(74); 191(11); 190(100); 170(17); 157(10); 142(8); 141(13); 136(6); 127(6); 114(6); 77(6). **HRMS**  $m/z$  számolt:  $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{NO}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  248,0898 mért: 248,0906. **IR** (ATR) 1700; 1686; 1671; 1652; 1637; 1615; 1559; 1540; 1510; 1492; 1473; 1458; 1227; 1141; 1078  $\text{cm}^{-1}$ .

**8.5.1.9. *N*-(4,5-dimetoxi-2-(2,2,2-trifluoretil)fenil)acetamid**

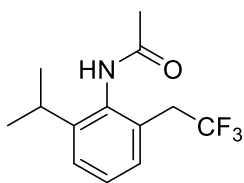
(337) Az általános leírást követve 1 ekv. TFA-at és 1,2 ekv. (265) jodóniumsót mértünk be és 2,5 órán át kevertettük. 30 perc után 1 mL DCM oldószert adtunk hozzá, hogy az erősen csapadékos oldatot újra kevertetni tudjuk. Fehér szilárd, 227 mg (0,82 mmol; 82%).  $R_f$  = 0,59 (hexán : acetone = 1:1). **OP:** 197-198 °C.  $^1\text{H NMR}$  (250 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9,40 (s; 1H); 6,97 (s; 1H); 6,92 (s; 1H); 3,74 (s; 3H); 3,72 (s; 3H); 3,57 (q;  $J$  = 11,4 Hz; 2H); 2,02 (s; 3H).  $^{19}\text{F NMR}$  (235 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  -64,4 (t;  $J$  = 11,4 Hz).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (63 MHz, DMSO-

$d_6$ )  $\delta$  168,5; 148,3; 146,3; 130,6; 126,4 (q;  $J$  = 278,0 Hz); 116,7 (q;  $J$  = 2,7 Hz); 114,5; 110,5; 55,8; 55,5; 34,3 (q;  $J$  = 28,0 Hz); 23,1. **MS** (EI; 70 eV):  $m/z$ : 277(54); 235(35); 221(12); 220(100); 192(27); 166(8); 122(8); 109(8); 77(8). **HRMS**  $m/z$  számolt:  $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{NO}_3$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  278,1004 mért: 278,1008. **IR** (ATR) 1697; 1686; 1652; 1615; 1559; 1540; 1521; 1492; 1473; 1458; 1346; 1253; 1223; 1141; 1078  $\text{cm}^{-1}$ .

**8.5.1.10. *N*-(2,4-dimetil-6-(2,2,2-trifluoretil)fenil)acetamid**

(338) Az általános leírást követve 1 ekv. TFA-at és 1,2 ekv. (265) jodóniumsót mértünk be és 2 órán át kevertettük. Fehér szilárd, 222 mg (0,9 mmol; 91%).  $R_f$  = 0,42 (hexán: etil-acetát = 2:3). **OP:** 175 °C.  $^1\text{H NMR}$  (250 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9,30 (s; 1H); 7,05 (s; 1H); 7,02 (s; 1H); 3,49 (q;  $J$  = 11,5 Hz; 2H); 2,26 (s; 3H); 2,12 (s; 3H); 2,03 (s; 3H).  $^{19}\text{F NMR}$  (235 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  -64,0 (t;  $J$  = 11,5 Hz).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (63 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  168,3; 135,9; 135,7; 133,7; 130,8;

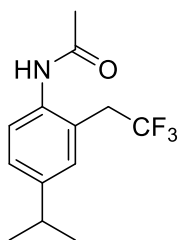
129,2; 127,7 (q;  $J$  = 2,5 Hz); 126,3 (q;  $J$  = 277,2 Hz); 34,9 (q;  $J$  = 29,1 Hz); 22,5; 20,4; 18,2. **MS** (EI; 70 eV):  $m/z$  (%): 245(31); 204(12); 203(100); 202(14); 188(9); 183(8); 167(6); 162(11); 155(5); 135(9); 134(65); 132(5); 120(15); 115(6); 105(5); 91(10); 77(5). **HRMS**  $m/z$  számolt:  $\text{C}_{12}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{NO}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  246,1106 mért: 246,1111. **IR** (ATR) 1734; 1715; 1686; 1652; 1559; 1540; 1521; 1492; 1458; 1436; 1365; 1301; 1246; 1137; 1085  $\text{cm}^{-1}$ .

**8.5.1.11. *N*-(2-izopropil-6-(2,2,2-trifluoretil)fenil)acetamid**

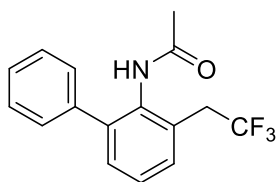
(339) Az általános leírást követve 1 ekv. TFA-at és 1,2 ekv. (265) jodóniumsót mértünk be és 2,5 órán át kevertettük. Törtfehér szilárd, 215 mg (0,83 mmol; 83%).  $R_f$  = 0,51 (hexán : etil-acetát = 1:1). **OP:** 156-157 °C.  $^1\text{H NMR}$  (250 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9,43 (s; 1H); 7,37 – 7,16 (m; 3H); 3,51 (q;  $J$  = 11,2 Hz; 2H); 3,11 (hept;  $J$  = 6,8 Hz; 1H); 2,06 (s; 3H); 1,13 (d;  $J$  = 6,8 Hz; 6H).  $^{19}\text{F NMR}$  (235 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  -63,9 (t;  $J$  = 11,5 Hz).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (63 MHz,

DMSO- $d_6$ )  $\delta$  168,9; 146,5; 134,9; 128,6; 128,4 (q;  $J$  = 2,8 Hz); 127,2; 126,3 (d;  $J$  = 277,4 Hz); 125,7; 35,1 (q;  $J$  = 28,9 Hz); 27,9; 23,3 (2C); 22,5. **MS** (EI; 70 eV):  $m/z$  (%): 259(29); 244(23); 217(23); 216(51); 203(11); 202(100); 201(9); 196(7); 182(13); 162(14); 132(11); 130(14); 117(13); 115(11); 77(8). **HRMS**  $m/z$  számolt:  $\text{C}_{13}\text{H}_{17}\text{F}_3\text{NO}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  260,1262 mért: 260,1266. **IR** (ATR) 1686; 1559; 1540; 1488; 1436; 1361; 1275; 1246; 1201; 1178; 1137; 1115; 1074; 798; 686  $\text{cm}^{-1}$ .

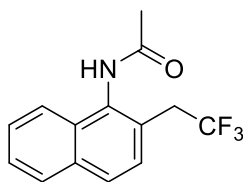


8.5.1.12. *N*-(4-izopropil-2-(2,2,2-trifluoretil)fenil)acetamid

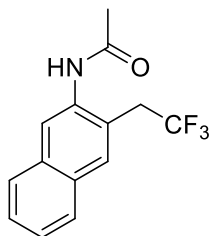
(340) Az általános leírást követve 1 ekv. TFA-at és 1,05 ekv. (265) jodóniumsót mértünk be és 2 órán át kevertettük. Törtfehér szilárd, 213 mg (0,82 mmol; 82%).  $R_f$  = 0,40 (hexán : etil-acetát = 1:1). **OP**: 176-177 °C.  $^1\text{H NMR}$  (250 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9,45 (s; 1H); 7,33 (d;  $J$  = 8,3 Hz; 1H); 7,25 – 7,16 (m; 2H); 3,66 (q;  $J$  = 11,5 Hz; 2H); 2,87 (hept;  $J$  = 6,9 Hz; 1H); 2,04 (s; 3H); 1,19 (d;  $J$  = 6,9 Hz; 6H).  $^{19}\text{F NMR}$  (235 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  -64,2 (t;  $J$  = 11,5 Hz).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (63 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  168,5; 145,5; 135,1; 129,5; 126,4; 126,4 (q;  $J$  = 277,4 Hz); 126,3; 124,5 (q;  $J$  = 2,9 Hz); 34,6 (q;  $J$  = 28,4 Hz); 32,9; 23,8; 23,1. **MS** (EI; 70 eV):  $m/z$  (%): 259(16); 244(3); 217(16); 203(12); 202(100); 162(5); 132(4); 119(10); 115(3); 77(3). **HRMS**  $m/z$  számolt:  $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{NONa}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  282,1082 mért: 282,1092. **IR** (ATR) 1697; 1686; 1652; 1637; 1559; 1540; 1510; 1488; 1473; 1458; 1421; 1361; 1253; 1141; 1063  $\text{cm}^{-1}$ .

8.5.1.13. *N*-(3-(2,2,2-trifluoretil)-[1,1'-bifenil]-2-il)acetamid

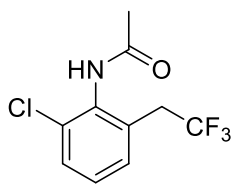
(341) Az általános leírást követve 3 ekv. TFA-at és 1,2 ekv. (265) jodóniumsót mértünk be és 3 órán át kevertettük. Fehér szilárd, 171 mg (0,58 mmol; 58%).  $R_f$  = 0,31 (hexán : etil-acetát = 2:1). **OP**: 160 °C.  $^1\text{H NMR}$  (250 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9,41 (s; 1H); 7,52 – 7,16 (m; 8H); 3,59 (q;  $J$  = 11,5 Hz; 2H); 1,83 (s; 3H).  $^{19}\text{F NMR}$  (235 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  -63,8 (t;  $J$  = 11,4 Hz).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (63 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  169,0; 140,6; 139,4; 134,9; 130,4; 130,3; 129,4 (q;  $J$  = 2,8 Hz); 128,5 (2C); 128,1 (2C); 127,3; 127,2; 126,3 (d;  $J$  = 277,5 Hz); 34,9 (d;  $J$  = 29,1 Hz); 22,3. **MS** (EI; 70 eV):  $m/z$  (%): 293(20); 252(16); 251(100); 231(6); 211(8); 210(8); 209(5); 183(10); 182(44); 181(7); 180(23); 168(9); 167(46); 166(7); 165(5); 153(5); 152(12); 151(5); 139(5); 77(4). **HRMS**  $m/z$  számolt:  $\text{C}_{16}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{NO}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  294,1106 mért: 294,1112. **IR** (ATR) 1686; 1652; 1637; 1507; 1488; 1361; 1264; 1246; 1141; 1111; 798; 764; 731; 705; 682  $\text{cm}^{-1}$ .

8.5.1.14. *N*-(2-(2,2,2-trifluoretil)naft -1-il)acetamid

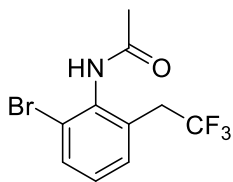
(342) Az általános leírást követve 1 ekv. TFA-at és 1,05 ekv. (265) jodóniumsót mértünk be és 2 órán át kevertettük. Fehér szilárd, 210 mg (0,79 mmol; 79%).  $R_f$  = 0,39 (hexán : etil-acetát = 1:1). **OP**: 245-246 °C.  $^1\text{H NMR}$  (250 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9,92 (s; 1H); 7,92 (td;  $J$  = 8,9; 4,9 Hz; 3H); 7,71 – 7,25 (m; 3H); 3,74 (q;  $J$  = 11,4 Hz; 2H); 2,20 (s; 3H).  $^{19}\text{F NMR}$  (235 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  -64,0 (t;  $J$  = 11,4 Hz).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (63 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  169,2; 133,8; 133,4; 130,4; 128,2; 127,9; 127,1; 126,6; 126,5; 126,4 (q;  $J$  = 278,0 Hz); 125,3 (q;  $J$  = 2,8; 2,3 Hz); 123,9; 35,2 (q;  $J$  = 28,8 Hz); 22,7. **MS** (EI; 70 eV):  $m/z$  (%): 267(21); 226(9); 225(68); 204(5); 185(10); 184(9); 177(20); 157(16); 156(100); 154(5); 129(12); 128(16); 127(15). **HRMS**  $m/z$  számolt:  $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{NONa}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  290,0769 mért: 290,0772. **IR** (ATR) 1700; 1686; 1671; 1652; 1607; 1577; 1559; 1540; 1521; 1507; 1492; 1473; 1458; 1249; 1130  $\text{cm}^{-1}$ .

8.5.1.15. *N*-(3-(2,2,2-trifluoretil)naft-2-il)acetamid

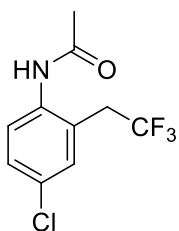
(343) Az általános leírást követve 1 ekv. TFA-at és 1,05 ekv. (265) jodóniumsót mértünk be és 2 órán át kevertettük. 30 perc után 1 mL DCM oldószert adtunk hozzá, hogy az erősen csapadékos oldatot újra kevertetni tudjuk. Fehér szilárd, 217 mg (0,81 mmol; 81%).  $R_f$  = 0,35 (hexán : etil-acetát = 1:1). **OP**: 223-229 °C (bomlik).  $^1\text{H NMR}$  (250 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9,71 (s; 1H); 8,02 (s; 1H); 7,95 (s; 1H); 7,88 (dt;  $J$  = 6,6; 3,5 Hz; 2H); 7,51 (td;  $J$  = 7,2; 6,2; 4,0 Hz; 2H); 3,90 (q;  $J$  = 11,4 Hz; 2H); 2,13 (s; 3H).  $^{19}\text{F NMR}$  (235 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  -64,2 (t;  $J$  = 11,3 Hz).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (63 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  168,9; 134,8; 132,8; 131,1; 130,6; 127,3; 127,2; 126,8; 126,4 (q;  $J$  = 277,5 Hz); 125,9; 124,1 (q;  $J$  = 2,8 Hz); 123,6; 34,8 (q;  $J$  = 29,1; 28,5 Hz); 23,3. **MS** (EI; 70 eV):  $m/z$  (%): 268(6); 267(43); 226(14); 225(100); 205(14); 186(9); 185(44); 184(9); 177(19); 157(9); 156(33); 154(5); 146(6); 139(5); 129(16); 128(25); 127(16); 126(6). **HRMS**  $m/z$  számolt:  $\text{C}_{14}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{NO}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  268,0949 mért: 268,0956. **IR** (ATR) 1771; 1749; 1734; 1715; 1700; 1686; 1671; 1652; 1559; 1540; 1521; 1507; 1488; 1473; 1458  $\text{cm}^{-1}$ .

**8.5.1.16. *N*-(2-klór-6-(2,2,2-trifluoretil)fenil)acetamid**

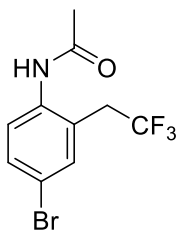
(344) Az általános leírást követve 3 ekv. TFA-at és 1,2 ekv. (265) jodóniumsót mértünk be és 3 órán át kevertettük. Törtfehér szilárd, 210 mg (0,84 mmol; 84%).  $R_f = 0,39$  (hexán:etil-acetát = 2:1). **OP:** 179-180 °C.  $^1\text{H NMR}$  (250 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9,72 (s; 1H); 7,54 (dd;  $J = 7,6; 1,6$  Hz; 1H); 7,43 – 7,28 (m; 2H); 3,62 (q;  $J = 11,4$  Hz; 2H); 2,07 (s; 3H).  $^{19}\text{F NMR}$  (235 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  -64, (t;  $J = 11,3$  Hz).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (63 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  168,6; 135,2; 132,7; 130,8 (q;  $J = 2,9$  Hz); 130,2; 129,6; 128,2; 126,0 (q;  $J = 277,0$  Hz); 35,0 (q;  $J = 29,3$  Hz); 22,5. **MS** (EI; 70 eV):  $m/z$  (%): 217(10); 216(95); 211(27); 209(91); 189(12); 169(21); 161(15); 153(23); 152(7); 142(33); 140 (100); 127(10); 104(8); 77(18). **HRMS**  $m/z$  számolt:  $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{ClF}_3\text{NO}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  252,0403 mért: 252,0410. **IR** (ATR) 1700; 1652; 1559; 1540; 1521; 1507; 1488; 1458; 1361; 1246; 1182; 1141; 1096; 1067; 682  $\text{cm}^{-1}$ .

**8.5.1.17. *N*-(2-bróm-6-(2,2,2-trifluoretil)fenil)acetamid**

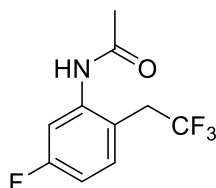
(345) Az általános leírást követve 3 ekv. TFA-at és 1,2 ekv. (265) jodóniumsót mértünk be és 3 órán át kevertettük. Fehér szilárd, 254 mg (0,86 mmol; 86%).  $R_f = 0,41$  (hexán : etil-acetát = 2:1). **OP:** 191-192 °C.  $^1\text{H NMR}$  (250 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9,72 (s; 1H); 7,70 (dd;  $J = 8,0; 1,4$  Hz; 1H); 7,44 (d;  $J = 7,6$  Hz; 1H); 7,26 (t;  $J = 7,9$  Hz; 1H); 3,61 (q;  $J = 11,3$  Hz; 2H); 2,06 (s; 3H).  $^{19}\text{F NMR}$  (235 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  -64,0 (t;  $J = 11,3$  Hz).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (63 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  168,5; 136,6; 132,8; 131,0 (q;  $J = 2,9$  Hz); 130,8; 128,7; 126,0 (q;  $J = 277,7$  Hz); 35,3 (q;  $J = 29,2$  Hz); 22,5. **MS** (EI; 70 eV):  $m/z$  (%): 255(34); 253(36); 235(5); 233(5); 217(10); 216(100); 215(5); 196(12); 186(36); 184(36); 154(6); 153(25); 152(5); 127(10); 126(6); 125(5); 124(5); 104 (10) 77(9). **HRMS**  $m/z$  számolt:  $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{BrF}_3\text{NO}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  295,9898 mért: 295,9904. **IR** (ATR) 1700; 1559; 1540; 1521; 1507; 1488; 1473; 1458; 1361; 1246; 1145; 1096; 1067; 682; 668  $\text{cm}^{-1}$ .

**8.5.1.18. *N*-(4-klór-2-(2,2,2-trifluoretil)fenil)acetamid**

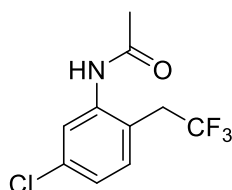
(346) Az általános leírást követve 1 ekv. TFA-at és 1,05 ekv. (265) jodóniumsót mértünk be és 2 órán át kevertettük. Törtfehér szilárd, 198 mg (0,79 mmol; 79%).  $R_f = 0,27$  (hexán : etil-acetát = 1:1). **OP:** 200-202 °C.  $^1\text{H NMR}$  (250 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9,59 (s; 1H); 7,53 (d;  $J = 8,6$  Hz; 1H); 7,45 (s; 1H); 7,40 (dd;  $J = 8,6; 2,3$  Hz; 1H); 3,76 (q;  $J = 11,3$  Hz; 2H); 2,06 (s; 3H).  $^{19}\text{F NMR}$  (235 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  -64,3 (t;  $J = 11,3$  Hz).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (63 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  168,7; 136,5; 131,3; 129,1; 128,5; 127,7; 126,3 (q;  $J = 2,8$  Hz); 126,1 (q;  $J = 277,7$  Hz); 34,1 (q;  $J = 29,1$  Hz); 23,2. **MS** (EI; 70 eV):  $m/z$  (%): 253(6); 251(16); 211(31); 210(9); 209(100); 189(9); 1717(5); 169(12); 161(14); 154(7); 153(20); 143(5); 142(31); 141(8); 140(91); 134(5); 127(7); 125(6); 104(5); 102(6); 77(16). **HRMS**  $m/z$  számolt:  $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{ClF}_3\text{NO}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  252,0403 mért: 252,0408. **IR** (ATR) 1715; 1700; 1686; 1671; 1652; 1559; 1540; 1521; 1507; 1473; 1458; 1253; 1145; 1070; 753  $\text{cm}^{-1}$ .

**8.5.1.19. *N*-(4-bróm-2-(2,2,2-trifluoretil)fenil)acetamid**

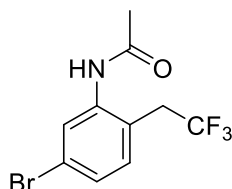
(347) Az általános leírást követve 1 ekv. TFA-at és 1,05 ekv. (265) jodóniumsót mértünk be és 2 órán át kevertettük. Fehér szilárd, 246 mg (0,83 mmol; 83%).  $R_f = 0,41$  (hexán : etil-acetát = 2:1). **OP:** 205-206 °C.  $^1\text{H NMR}$  (250 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9,57 (s; 1H); 7,61 – 7,42 (m; 3H); 3,76 (q;  $J = 11,3$  Hz; 2H); 2,06 (s; 3H).  $^{19}\text{F NMR}$  (235 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  -64,3 (t;  $J = 11,3$  Hz).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (63 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  168,7; 136,9; 134,2; 131,4; 127,9; 126,5 (q;  $J = 2,8$  Hz); 126,1 (q;  $J = 277,4$  Hz); 117,2; 34,0 (q;  $J = 29,0$  Hz); 23,3. **MS** (EI; 70 eV):  $m/z$  (%): 297(18); 295(24); 256(7); 255(87); 254(8); 253(100); 235(5); 213(5); 187(5); 186(52); 185(5); 184(49); 154(11); 153(39); 152(7); 145(5); 135(5); 134(9); 127(13); 126(14); 125(7); 107(5); 105(8); 104(12); 103(5); 77(15). **HRMS**  $m/z$  számolt:  $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{BrF}_3\text{NO}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  295,9898 mért: 295,9909. **IR** (ATR) 1700; 1686; 1671; 1652; 1622; 1559; 1540; 1521; 1507; 1492; 1365; 1294; 1253; 1145; 1070  $\text{cm}^{-1}$ .

8.5.1.20. *N*-(5-fluor-2-(2,2,2-trifluoretil)fenil)acetamid

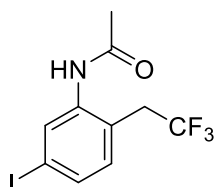
(**348**) Az általános leírást követve 1 ekv. TFA-at és 1,2 ekv. (**265**) jodóniumsót mértünk be és 2 órán át kevertettük. Törtfehér szilárd, 184 mg (0,78 mmol; 78%).  $R_f = 0,39$  (hexán : etil-acetát = 3:2). **OP**: 172-173 °C.  $^1\text{H NMR}$  (250 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9,57 (s; 1H); 7,48 (dd;  $J = 11,0$ ; 2,5 Hz; 1H); 7,43 – 7,33 (m; 1H); 7,03 (td;  $J = 8,4$ ; 2,6 Hz; 1H); 3,75 (q;  $J = 11,3$  Hz; 2H); 2,08 (s; 3H).  $^{19}\text{F NMR}$  (235 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  -64,7 (t;  $J = 11,3$  Hz); -109,94 – -120,15 (m).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  **NMR** (63 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  168,8; 161,5 (d;  $J = 243,5$  Hz); 139,1 (d;  $J = 11,1$  Hz); 133,4 (d;  $J = 9,6$  Hz); 126,3 (q;  $J = 277,5$ ; 276,7 Hz); 119,6 – 119,0 (m); 112,0 (d;  $J = 13,4$  Hz); 111,7 (d;  $J = 9,8$  Hz); 33,7 (q;  $J = 29,0$  Hz); 23,4. **MS** (EI; 70 eV):  $m/z$  (%): 235(14); 193(53); 153(14); 145(19); 125(11); 124(100); 95(6); 75(5). **HRMS**  $m/z$  számolt:  $\text{C}_{10}\text{H}_{10}\text{F}_4\text{NO}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  236,0699 mért: 236,0703. **IR** (ATR) 1700; 1686; 1652; 1637; 1604; 1559; 1540; 1521; 1488; 1477; 1436; 1361; 1253; 1141; 1115  $\text{cm}^{-1}$ .

8.5.1.21. *N*-(5-klór-2-(2,2,2-trifluoretil)fenil)acetamid

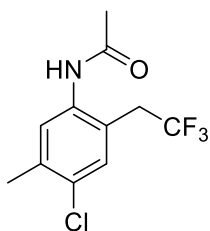
(**349**) Az általános leírást követve 1 ekv. TFA-at és 1,2 ekv. (**265**) jodóniumsót mértünk be és 1,5 órán át kevertettük. Törtfehér szilárd, 239 mg (0,95 mmol; 95%).  $R_f = 0,43$  (hexán : etil-acetát = 3:2). **OP**: 197-198 °C.  $^1\text{H NMR}$  (250 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9,61 (s; 1H); 7,66 (d;  $J = 1,9$  Hz; 1H); 7,38 (d;  $J = 8,3$  Hz; 1H); 7,26 (dd;  $J = 8,3$ ; 2,0 Hz; 1H); 3,76 (q;  $J = 11,3$  Hz; 2H); 2,08 (s; 3H).  $^{19}\text{F NMR}$  (235 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  -64,4 (t;  $J = 11,3$  Hz).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  **NMR** (63 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  168,9; 138,8; 133,3; 132,7; 126,2 (q;  $J = 277,7$  Hz); 125,1; 124,9; 122,5 (q;  $J = 2,9$  Hz); 33,8 (q;  $J = 29,0$  Hz); 23,3. **MS** (EI; 70 eV):  $m/z$  (%): 251(18); 211(23); 209(75); 189(6); 169(12); 161(9); 153(13); 142(32); 140(100); 127(5); 104(5); 77(15). **HRMS**  $m/z$  számolt:  $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{ClF}_3\text{NO}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  252,0403 mért: 252,0409. **IR** (ATR) 1734; 1715; 1700; 1686; 1671; 1652; 1637; 1559; 1540; 1521; 1507; 1473; 1458; 1253; 1145  $\text{cm}^{-1}$ .

8.5.1.22. *N*-(5-bróm-2-(2,2,2-trifluoretil)fenil)acetamid

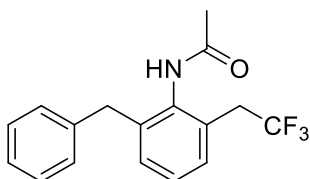
(**350**) Az általános leírást követve 1 ekv. TFA-at és 1,2 ekv. (**265**) jodóniumsót mértünk be és 1,5 órán át kevertettük. Fehér szilárd, 289 mg (0,95 mmol; 95%).  $R_f = 0,56$  (hexán : etil-acetát = 1:1). **OP**: 200-201 °C.  $^1\text{H NMR}$  (250 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9,60 (s; 1H); 7,78 (s; 1H); 7,35 (m; 2H); 3,74 (q;  $J = 11,2$  Hz; 2H); 2,07 (s; 3H).  $^{19}\text{F NMR}$  (235 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  -64,4 (t;  $J = 11,2$  Hz).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  **NMR** (63 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  168,8; 139,0; 133,6; 128,1; 127,9; 126,1 (d;  $J = 277,6$  Hz); 123,2 – 122,8 (m); 121,0; 33,9 (q;  $J = 28,7$  Hz). 23,3. **MS** (EI; 70 eV):  $m/z$  (%): 297(30); 295(28); 256(9); 255(98); 254(11); 253(100); 187(8); 186(87); 185(9); 184(90); 154(18); 153(45); 135(13); 127(17); 126 (16); 104(20); 78(14); 77(31). **HRMS**  $m/z$  számolt:  $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{BrF}_3\text{NO}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  295,9898 mért: 295,9904. **IR** (ATR) 1700; 1686; 1652; 1577; 1559; 1521; 1507; 1492; 1473; 1458; 1406; 1361; 1249; 1141; 1070  $\text{cm}^{-1}$ .

8.5.1.23. *N*-(5-jód-2-(2,2,2-trifluoretil)fenil)acetamid

(**351**) Az általános leírást követve 1 ekv. TFA-at és 1,2 ekv. (**265**) jodóniumsót mértünk be és 2 órán át kevertettük. Fehér szilárd, 323 mg (0,94 mmol; 94%).  $R_f = 0,36$  (hexán : etil-acetát = 2:1). **OP**: 215-216 °C.  $^1\text{H NMR}$  (250 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9,57 (s; 1H); 7,90 (s; 1H); 7,56 (d;  $J = 8,0$  Hz; 1H); 7,14 (d;  $J = 8,1$  Hz; 1H); 3,71 (q;  $J = 11,3$  Hz; 2H); 2,06 (s; 3H).  $^{19}\text{F NMR}$  (235 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  -64,3 (t;  $J = 11,4$  Hz).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  **NMR** (63 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  168,8; 138,8; 134,1; 133,8; 133,6; 126,1 (q;  $J = 277,7$  Hz); 123,7 (q;  $J = 2,7$  Hz); 94,0; 34,0 (q;  $J = 29,2$  Hz); 23,3. **MS** (EI; 70 eV):  $m/z$  (%): 343(42); 302(9); 301(100); 281(6); 261(5); 232(52); 154(17); 153(22); 152(6); 145(5); 134(7); 127(19); 126(7); 125(5); 124(12); 107(5); 105(8); 104(18); 78(5); 77(13). **HRMS**  $m/z$  számolt:  $\text{C}_{10}\text{H}_9\text{F}_3\text{INO}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  343,9759 mért: 343,9746. **IR** (ATR) 1700; 1686; 1671; 1652; 1637; 1618; 1574; 1559; 1540; 1521; 1507; 1492; 1473; 1458; 1137  $\text{cm}^{-1}$ .

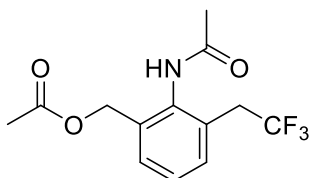
8.5.1.24. *N*-(4-klór-5-metil-2-(2,2,2-trifluoretil)fenil)acetamid

(352) Az általános leírást követve 1 ekv. TFA-at és 1,2 ekv. (265) jodóniumsót mértünk be és 3 órán át kevertettük. Fehér szilárd, 236 mg (0,89 mmol; 89%).  $R_f$  = 0,35 (hexán: etil-acetát = 1:1). **OP**: 223 °C.  $^1\text{H NMR}$  (250 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9,53 (s; 1H); 7,45 (s; 1H); 7,42 (s; 1H); 3,70 (q;  $J$  = 11,0 Hz; 2H); 2,29 (s; 3H); 2,04 (s; 3H).  $^{19}\text{F NMR}$  (235 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  -64,4 (t;  $J$  = 11,3 Hz).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  **NMR** (63 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  168,6; 136,2; 135,7; 131,5; 129,4; 128,5; 126,1 (q;  $J$  = 277,4 Hz); 123,8 (q;  $J$  = 3,5 Hz); 33,8 (q;  $J$  = 28,9 Hz); 23,2; 19,3. **MS** (EI; 70 eV):  $m/z$  (%): 267(10); 265(29); 225(32); 223(100); 203(7); 182(5); 175(5); 167(14); 166(7); 156(31); 155(10); 154(98); 148(10); 125(5); 119(8); 118(5); 91(13); 89(7); 75(5). **HRMS**  $m/z$  számolt:  $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{ClF}_3\text{NO}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  266,056 mért: 266,0565. **IR** (ATR) 1700; 1686; 1652; 1559; 1540; 1521; 1507; 1458; 1395; 1361; 1246; 1156; 1137; 1078; 664  $\text{cm}^{-1}$ .

8.5.1.25. *N*-(2-benzil-6-(2,2,2-trifluoretil)fenil)acetamid

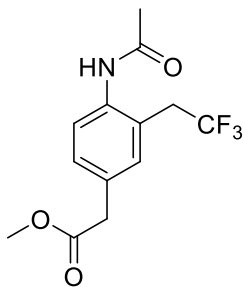
(353) Az általános leírást követve 1 ekv. TFA-at és 1,2 ekv. (265) jodóniumsót mértünk be és 2 órán át kevertettük. Fehér szilárd, 213 mg (0,69 mmol; 69%).  $R_f$  = 0,34 (hexán: etil-acetát = 2:1). **OP**: 166-167 °C.  $^1\text{H NMR}$  (250 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9,48 (s; 1H); 8,12 – 6,36 (m; 8H); 3,92 (s; 2H); 3,55 (q;  $J$  = 11,5 Hz; 2H); 1,98 (s; 3H).  $^{19}\text{F NMR}$  (235 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  -63,9 (t;  $J$  = 11,4 Hz).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  **NMR** (63 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  168,4; 140,2; 139,3; 135,9; 130,1; 129,3; 128,8 (2C); 128,4 (q;  $J$  = 2,8 Hz); 128,2 (2C); 126,8; 126,2 (q;  $J$  = 277,3 Hz); 125,9; 37,3; 35,0 (q;  $J$  = 29,0 Hz); 22,5. **MS** (EI; 70 eV):  $m/z$  (%): 308(8); 307(38); 266(7); 265(47); 264(100); 262(6); 242(6); 222(9); 216(21); 214(7); 199(5); 196(18); 194(12); 193(6); 188(9); 183(5); 182(34); 181(30); 180(43); 178(11); 167(13); 166(12); 165(25); 153(5); 152(10); 148(5); 141(5); 128(5); 127(5); 115(8); 91(23); 77(8). **HRMS**  $m/z$  számolt:  $\text{C}_{17}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{NONa}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  330,1082 mért: 330,1069. **IR** (ATR) 1689; 1492; 1458; 1436; 1361; 1246; 1208; 1141; 1104; 1074; 899; 824; 776; 738; 682  $\text{cm}^{-1}$ .

## 8.5.1.26. 2-acetamido-3-(2,2,2-trifluoretil)benzil-acetát

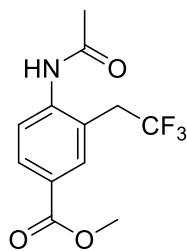


(354) Az általános leírást követve 3 ekv. TFA-at és 1,2 ekv. (265) jodóniumsót mértünk be és 3 órán át kevertettük. Fehér szilárd, 238 mg (0,82 mmol; 82%).  $R_f$  = 0,32 (hexán: etil-acetát = 1:1). **OP**: 148-149 °C.  $^1\text{H NMR}$  (250 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9,57 (s; 1H); 7,46 – 7,27 (m; 3H); 5,01 (s; 2H); 3,61 (q;  $J$  = 11,4 Hz; 2H); 2,06 (s; 3H); 2,05 (s; 3H).  $^{19}\text{F NMR}$  (235 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  -64,1 (t;  $J$  = 11,4 Hz).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  **NMR** (63 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  170,2; 168,8; 135,5; 134,4; 131,0; 128,3; 128,2 (q;  $J$  = 3,0 Hz); 126,9; 126,2 (q;  $J$  = 276,9 Hz); 62,3; 34,6 (q;  $J$  = 29,1 Hz); 22,5; 20,7. **MS** (EI; 70 eV):  $m/z$  (%): 289(11); 247(10); 246(13); 130(5); 229(16); 209(5); 205(7); 204(59); 188(19); 187(34); 168(15); 167(100); 148(18); 147(5); 141(6); 140(7); 136(6); 118(6); 117(6); 116(6); 109(7); 106(5); 91(12); 89(5); 77(5). **HRMS**  $m/z$  számolt:  $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{NO}_3\text{Na}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  312,0823 mért: 312,0831. **IR** (ATR) 1738; 1719; 1686; 1540; 1521; 1507; 1492; 1473; 1458; 1365; 1246; 1141; 1108; 1078; 1029  $\text{cm}^{-1}$ .

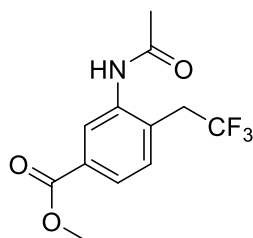
## 8.5.1.27. Metil 2-(4-acetamido-3-(2,2,2-trifluoretil)fenil)-acetát



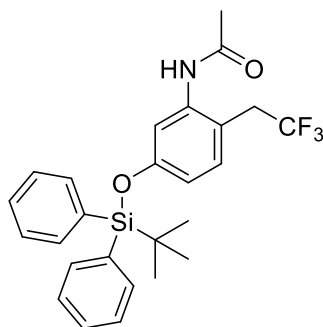
(355) Az általános leírást követve 3 ekv. TFA-at és 1,05 ekv. (265) jodóniumsót mértünk be és 3 órán át kevertettük. Fehér szilárd, 243 mg (0,84 mmol; 84%).  $R_f$  = 0,21 (hexán: etil-acetát = 1:1). **OP**: 181-182 °C.  $^1\text{H NMR}$  (250 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9,50 (s; 1H); 7,38 (d;  $J$  = 7,9 Hz; 1H); 7,30 – 7,18 (m; 2H); 3,76 – 3,64 (m; 7H); 2,04 (s; 3H).  $^{19}\text{F NMR}$  (235 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  -64,1 (t;  $J$  = 11,4 Hz).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  **NMR** (63 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  171,5; 168,6; 136,1; 132,4; 131,5; 129,5; 126,3; 126,3 (q;  $J$  = 277,7 Hz); 124,4 (q;  $J$  = 2,8 Hz); 51,7; 39,5; 34,4 (q;  $J$  = 29,1 Hz); 23,1. **MS** (EI; 70 eV):  $m/z$  (%): 289(11); 247(17); 230(5); 189(12); 188(100); 166(5); 148(18); 119(4); 91(3). **HRMS**  $m/z$  számolt:  $\text{C}_{13}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{NO}_3\text{Na}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  312,0823 mért: 312,0830. **IR** (ATR) 1738; 1719; 1700; 1686; 1652; 1559; 1540; 1510; 1488; 1477; 1361; 1275; 1253; 1141; 1074  $\text{cm}^{-1}$ .

**8.5.1.28. Metil-4-acetamido-3-(2,2,2-trifluoretil)-benzoát**

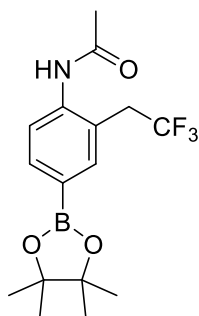
(356) Az általános leírást követve 3 ekv. TFA-at és 1,05 ekv. (265) jodóniumsót mértünk be és 3 órán át kevertettük. Fehér szilárd, 251 mg (0,91 mmol; 91%).  $R_f$  = 0,42 (hexán : etil-acetát = 1:1). **OP**: 217-218 °C.  $^1\text{H NMR}$  (250 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9,67 (s; 1H); 7,98 (s; 1H); 7,91 (dd;  $J$  = 8,5; 2,1 Hz; 1H); 7,81 (d;  $J$  = 8,5 Hz; 1H); 4,03 – 3,79 (m; 5H); 2,11 (s; 3H).  $^{19}\text{F NMR}$  (235 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  -64,4 (t;  $J$  = 11,3 Hz).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (63 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  168,9; 165,5; 142,0; 133,0; 129,5; 126,3 (d;  $J$  = 277,5 Hz); 125,3 – 124,5 (m); 125,7; 123,3 – 123,0 (m); 52,1; 34,1 (q;  $J$  = 28,9 Hz); 23,5. **MS** (EI; 70 eV):  $m/z$  (%): 275(14); 244(8); 233(60); 203(12); 202(100); 164(7); 154(12); 153(11); 127(10); 124(7); 104(5); 77(6). **HRMS**  $m/z$  számolt:  $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{NO}_3\text{Na}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  298,0667 mért: 298,066. **IR** (ATR) 1719; 1700; 1686; 1671; 1652; 1559; 1540; 1521; 1507; 1492; 1473; 1458; 1287; 1253; 1137  $\text{cm}^{-1}$ .

**8.5.1.29. Metil-3-acetamido-4-(2,2,2-trifluoretil)-benzoát**

(357) Az általános leírást követve 3 ekv. TFA-at és 1,2 ekv. (265) jodóniumsót mértünk be és 3 órán át kevertettük. Fehér szilárd, 211 mg (0,77 mmol; 77%).  $R_f$  = 0,38 (hexán : etil-acetát = 1:1). **OP**: 194-195 °C.  $^1\text{H NMR}$  (250 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9,67 (s; 1H); 8,12 (s; 1H); 7,76 (d;  $J$  = 7,9 Hz; 1H); 7,51 (d;  $J$  = 8,0 Hz; 1H); 3,99 – 3,74 (m; 5H); 2,09 (s; 3H).  $^{19}\text{F NMR}$  (235 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  -64,0 (t;  $J$  = 11,3 Hz).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (63 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  168,9; 165,7; 137,8; 132,1; 129,8; 129,1 (q;  $J$  = 3,6 Hz); 126,5; 126,1 (q;  $J$  = 277,6 Hz); 125,6; 52,3; 34,4 (q;  $J$  = 29,1 Hz); 23,3. **MS** (EI; 70 eV):  $m/z$  (%): 275(18); 244(15); 233(100); 213(4); 202(32); 182(4); 174(7); 164(43); 162(6); 154(13); 153(8); 152(5); 127(11); 124(7); 104(10); 77(8). **HRMS**  $m/z$  számolt:  $\text{C}_{12}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{NO}_3\text{Na}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  298,0667 mért: 298,0670. **IR** (ATR) 1719; 1700; 1686; 1671; 1652; 1637; 1559; 1540; 1521; 1507; 1473; 1301; 1249; 1219; 1137  $\text{cm}^{-1}$ .

**8.5.1.30. *N*-(5-((*tert*-butildifenilszilil)oxi)-2-(2,2,2-trifluoretil)fenil)acetamid**

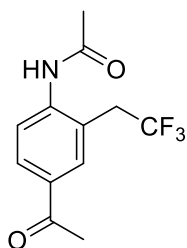
(358) Az általános leírást követve 1 ekv. TFA-at és 1,2 ekv. (265) jodóniumsót mértünk be és 2,5 órán át kevertettük. Fehér szilárd, 410 mg (0,87 mmol; 87%).  $R_f$  = 0,64 (hexán : etil-acetát = 1:1). **OP**: 180-181 °C.  $^1\text{H NMR}$  (250 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9,36 (s; 1H); 7,67 (dd;  $J$  = 6,7; 1,8 Hz; 4H); 7,57 – 7,32 (m; 6H); 7,13 (s; 1H); 7,05 (d;  $J$  = 8,3 Hz; 1H); 6,44 (d;  $J$  = 8,4 Hz; 1H); 3,57 (q;  $J$  = 11,4 Hz; 2H); 2,00 (s; 3H); 1,03 (s; 9H).  $^{19}\text{F NMR}$  (235 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  -64,5 (t;  $J$  = 11,3 Hz).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (63 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  168,4; 154,8; 138,4; 135,0 (4C); 132,2 (2); 131,9 (2C); 130,3 (2C); 128,0 (4C); 126,3 (q;  $J$  = 278,2 Hz); 117,1 – 116,4 (m); 116,0; 33,8 (q;  $J$  = 28,7 Hz); 26,3 (3C); 23,3; 19,0. **MS** (EI; 70 eV):  $m/z$  (%): 471(2); 415(9); 414(30); 338(6); 337(24); 336(100); 201(10); 199(21); 183(7); 181(10); 165(7); 105(7); 77(6). **HRMS**  $m/z$  számolt:  $\text{C}_{26}\text{H}_{29}\text{F}_3\text{NO}_2\text{Si}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  472,1920 mért: 472,1932. **IR** (ATR) 1697; 1611; 1510; 1477; 1428; 1361; 1301; 1253; 1178; 1137; 1115; 1067; 1011; 876; 824  $\text{cm}^{-1}$ .

**8.5.1.31. *N*-(4-(4,4,5,5-tetrametil-1,3,2-dioxaboran-2-il)-2-(2,2,2-trifluoretil)fenil)acetamid**

(359) Az általános leírást követve 3 ekv. TFA-at és 1,05 ekv. (265) jodóniumsót mértünk be és 3 órán át kevertettük. Fehér szilárd, 171 mg (0,50 mmol; 50%).  $R_f$  = 0,5 (hexán : etil-acetát = 1:1). **OP**: 185-186 °C.  $^1\text{H NMR}$  (250 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9,5 (s; 1H); 7,7 (s; 1H); 7,6 (s; 2H); 3,8 (q;  $J$  = 11,5 Hz; 2H); 2,1 (s; 3H); 1,3 (s; 12H).  $^{19}\text{F NMR}$  (235 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  -64,2 (t;  $J$  = 11,4 Hz).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (101 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  168,5; 140,3; 138,1; 134,6; 126,4 (q;  $J$  = 277,6 Hz); 124,7; 122,8; 83,7 (2C); 34,1 (q;  $J$  = 28,6 Hz); 24,7 (4C); 23,4. **MS** (EI; 70 eV):  $m/z$  (%): 344(6); 343(32); 342(7); 328(6); 302(13); 301(85); 300(22); 286(17); 286(5); 244(29); 243(12); 228(6); 216(11); 215(27); 203(7); 202(69); 201(100); 200(24); 181(5); 175(6); 162(11); 161(10); 160(5); 153(6); 136(5); 135(9); 133(5); 132(25); 131(8); 127(6); 109(5); 85(14); 83(7); 77(7). **HRMS**  $m/z$  számolt:  $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{BF}_3\text{NO}_3$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  344,1645 mért:

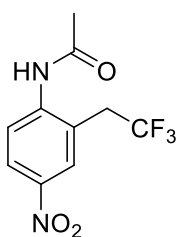
344,1655. **IR** (ATR) 1700; 1611; 1480; 1410; 1387; 1361; 1328; 1294; 1275; 1253; 1186; 1134; 1067; 854; 731  $\text{cm}^{-1}$ .

#### 8.5.1.32. *N*-(4-acetil-2-(2,2,2-trifluoretil)fenil)acetamid



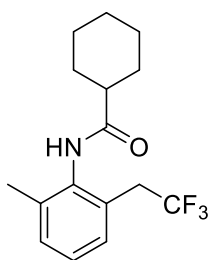
(**360**) Az általános leírást követve 3 ekv. TFA-at és 1,05 ekv. (**265**) jodóniumsót mértünk be és 3 órán át kevertettük. Törféher szilárd, 227 mg (0,88 mmol; 88%). **R<sub>f</sub>** = 0,42 (hexán : etil-acetát = 1:2). **OP**: 211-212 °C. **<sup>1</sup>H NMR** (250 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  9,65 (s; 1H); 8,03 – 7,86 (m; 2H); 7,79 (d; *J* = 8,3 Hz; 1H); 3,87 (q; *J* = 11,3 Hz; 2H); 2,54 (s; 3H); 2,10 (s; 3H). **<sup>19</sup>F NMR** (235 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  -64,3 (t; *J* = 11,3 Hz). **<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR** (63 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  196,6; 168,9; 141,9; 133,1; 131,9; 128,9; 126,3 (q; *J* = 277,5 Hz); 124,7; 123,0 (q; *J* = 3,0 Hz); 34,2 (q; *J* = 29,1 Hz); 26,5; 23,5. **MS** (EI; 70 eV): *m/z* (%): 259(16); 217(20); 203(11); 202(100); 154(8); 153(5); 127(7); 124(5); 77(4). **HRMS** *m/z* számolt: C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>F<sub>3</sub>NO<sub>2</sub>Na [M+Na]<sup>+</sup> 282,0718 mért: 282,0728. **IR** (ATR) 1734; 1715; 1700; 1686; 1652; 1637; 1559; 1540; 1521; 1492; 1473; 1458; 1361; 1249; 1141  $\text{cm}^{-1}$ .

#### 8.5.1.33. *N*-(4-nitro-2-(2,2,2-trifluoretil)fenil)acetamid



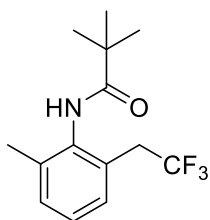
(**361**) Az általános leírást követve 3 ekv. TFA-at és 1,05 ekv. (**265**) jodóniumsót mértünk be és 3 órán át kevertettük. A terméket oszlopkromatográfiás tisztítás után acetón : hexán elegyből átkristályosítottuk, szűrtük és nagyvákuumban szárítottuk. Fehér szilárd, 202 mg (0,77 mmol; 77%). **R<sub>f</sub>** = 0,36 (hexán : etil-acetát = 2:3). **OP**: 225-227 °C. **<sup>1</sup>H NMR** (250 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  9,81 (s; 1H); 8,30 (d; *J* = 2,1 Hz; 1H); 8,21 (dd; *J* = 9,0; 2,3 Hz; 1H); 8,03 (d; *J* = 9,0 Hz; 1H); 4,01 (q; *J* = 11,2 Hz; 2H); 2,15 (s; 3H). **<sup>19</sup>F NMR** (235 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  -64,4 (t; *J* = 11,1 Hz). **<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR** (63 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  169,2; 143,8; 143,2; 127,3; 126,1 (q; *J* = 277,7 Hz); 124,7; 124,0; 123,3 (q; *J* = 2,9 Hz); 33,9 (q; *J* = 29,2 Hz); 23,7. **MS** (EI; 70 eV): *m/z* (%): 262(14); 221(9); 220(100); 204(8); 190(37); 170(13); 154(19); 153(9); 151(9); 142(5); 134(6); 127(17); 125(6); 124(14); 104(10); 78(5); 77(14). **HRMS** *m/z* számolt: C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>F<sub>3</sub> [M+H]<sup>+</sup> 263,0644 found 263,0656. **IR** (ATR) 1700; 1686; 1671; 1652; 1559; 1540; 1521; 1507; 1473; 1458; 1357; 1249; 1137; 1104; 660  $\text{cm}^{-1}$ .

#### 8.5.1.34. *N*-(2-metil-6-(2,2,2-trifluoretil)fenil)ciklohexáncarboxamid



(**362**) Az általános leírást követve 1 ekv. TFA-at és 1,2 ekv. (**265**) jodóniumsót mértünk be és 2 órán át kevertettük. Fehér szilárd, 255 mg (0,85 mmol; 85%). **R<sub>f</sub>** = 0,32 (hexán: etil-acetát = 4:1). **OP**: 182-183 °C. **<sup>1</sup>H NMR** (250 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  9,28 (s; 1H); 7,30 – 7,12 (m; 3H); 3,51 (q; *J* = 11,5 Hz; 2H); 2,41 (tt; *J* = 11,7; 3,4 Hz; 1H); 2,14 (s; 3H); 1,95 – 1,70 (m; 4H); 1,71 – 1,62 (m; 1H); 1,56 – 1,11 (m; 5H). **<sup>19</sup>F NMR** (235 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  -64,1 (t; *J* = 11,5 Hz). **<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR** (63 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  174,1; 136,2; 136,2; 130,2; 128,9; 128,0 (q; *J* = 2,7 Hz); 126,6; 126,3 (d; *J* = 277,2 Hz); 44,1; 34,9 (q; *J* = 29,2 Hz); 29,2 (2C); 25,5; 25,3 (2C); 18,2. **MS** (EI; 70 eV): *m/z* (%): 299(12); 190(8); 189(79); 168(5); 148(7); 141(6); 120(12); 111(11); 91(6); 84(7); 83(100); 77(4). **HRMS** *m/z* számolt: C<sub>16</sub>H<sub>20</sub>F<sub>3</sub>NONa [M+Na]<sup>+</sup> 322,1395 mért: 322,138. **IR** (ATR) 1671; 1652; 1637; 1577; 1559; 1540; 1507; 1488; 1264; 1246; 1137; 1104; 906; 791; 731  $\text{cm}^{-1}$ .

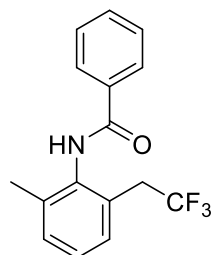
#### 8.5.1.35. *N*-(2-metil-6-(2,2,2-trifluoretil)fenil)pivalamid



(**363**) Az általános leírást követve 5 ekv. TFA-at és 1,2 ekv. (**265**) jodóniumsót mértünk be és 3 órán át kevertettük. Fehér szilárd, 250 mg (0,93 mmol; 93%). **R<sub>f</sub>** = 0,35 (hexán: etil-acetát = 4:1). **OP**: 173-174 °C. **<sup>1</sup>H NMR** (250 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  9,00 (s; 1H); 7,32 – 7,13 (m; 3H); 3,48 (q; *J* = 11,5 Hz; 2H); 2,15 (s; 3H); 1,25 (s; 9H). **<sup>19</sup>F NMR** (235 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  -64,1 (t; *J* = 11,5 Hz). **<sup>13</sup>C{<sup>1</sup>H} NMR** (63 MHz, DMSO-*d*<sub>6</sub>)  $\delta$  176,2; 136,6; 130,2; 128,9 (2C); 128,4 (q; *J* = 2,7 Hz); 126,7; 126,2 (q; *J* = 277,0 Hz); 38,6; 34,9 (q; *J* = 29,1 Hz); 27,3 (3C); 18,0. **MS** (EI; 70 eV): *m/z* (%): 273(13); 189(19); 148(4); 120(11); 85(5); 57(100). **HRMS** *m/z* számolt:

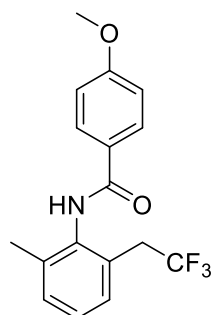
$C_{14}H_{19}F_3NO$   $[M+H]^+$  274,1419 mért: 274,1412. **IR** (ATR) 1682; 1652; 1637; 1559; 1540; 1521; 1488; 1458; 1361; 1242; 1216; 1141; 1104; 1078; 668  $cm^{-1}$ .

#### 8.5.1.36. *N*-(2-metil-6-(2,2,2-trifluoretil)fenil)benzamid



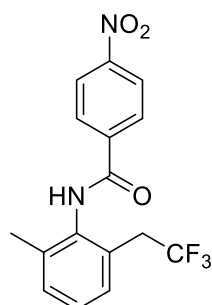
(364) Az általános leírást követve 3 ekv. TFA-at és 1,2 ekv. (265) jodóniumsót mértünk be és 3 órán át kevertettük. Fehér szilárd, 257 mg (0,88 mmol; 88%).  $R_f$  = 0,30 (hexán: etil-acetát = 4:1). **OP**: 175-176 °C.  $^1H$  NMR (250 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9,94 (s; 1H); 8,00 (d;  $J$  = 7,3 Hz; 2H); 7,73 – 7,46 (m; 3H); 7,40 – 7,22 (m; 3H); 3,62 (q;  $J$  = 11,4 Hz; 2H); 2,23 (s; 3H).  $^{19}F$  NMR (235 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  -64,0 (t;  $J$  = 11,5 Hz).  $^{13}C\{^1H\}$  NMR (63 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  165,40; 136,7; 136,3; 134,2; 131,6; 130,4; 129,1; 128,5 (2C); 128,4 (q;  $J$  = 2,8 Hz); 127,5 (2C); 127,0; 126,2 (q;  $J$  = 277,6 Hz); 35,1 (d;  $J$  = 29,1 Hz); 18,2. **MS** (EI; 70 eV):  $m/z$  (%): 193(14); 106(8); 105(100); 77(36). **HRMS**  $m/z$  számolt:  $C_{16}H_{15}F_3NO$   $[M+H]^+$  294,1106 mért: 294,1096. **IR** (ATR) 1700; 1674; 1652; 1607; 1559; 1540; 1521; 1507; 1477; 1458; 1361; 1246; 1141; 1100; 1078  $cm^{-1}$ .

#### 8.5.1.37. 4-metoxi-*N*-(2-metil-6-(2,2,2-trifluoretil)fenil)benzamid



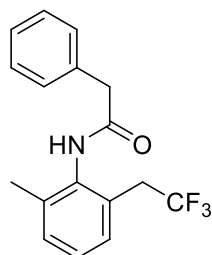
(365) Az általános leírást követve 3 ekv. TFA-at és 1,2 ekv. (265) jodóniumsót mértünk be és 3 órán át kevertettük. Fehér szilárd, 258 mg (0,80 mmol; 80%).  $R_f$  = 0,35 (hexán: etil-acetát = 2:1). **OP**: 204-205 °C.  $^1H$  NMR (250 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9,77 (s; 1H); 7,99 (d;  $J$  = 8,7 Hz; 2H); 7,37 – 7,19 (m; 3H); 7,07 (d;  $J$  = 8,7 Hz; 2H); 3,84 (s; 3H); 3,59 (q;  $J$  = 11,5 Hz; 2H); 2,21 (s; 3H).  $^{19}F$  NMR (235 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  -63,9 (t;  $J$  = 11,5 Hz).  $^{13}C\{^1H\}$  NMR (63 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  164,8; 162,0; 136,7; 136,5; 130,3; 129,4 (2C); 129,0; 128,5 (q;  $J$  = 2,9 Hz); 126,9; 126,3; 126,3 (q;  $J$  = 277,7 Hz); 113,7 (2C); 55,4; 35,1 (q;  $J$  = 28,8 Hz); 18,2. **MS** (EI; 70 eV):  $m/z$  (%): 323(6); 136(12); 135(100); 107(7); 92(10); 77(14). **HRMS**  $m/z$  számolt:  $C_{17}H_{17}F_3NO_2$   $[M+H]^+$  324,1211 mért: 324,122. **IR** (ATR) 1700; 1671; 1652; 1637; 1607; 1559; 1540; 1521; 1507; 1488; 1249; 1175; 1141; 847; 668  $cm^{-1}$ .

#### 8.5.1.38. *N*-(2-metil-6-(2,2,2-trifluoretil)fenil)-4-nitrobenzamid



(366) Az általános leírást követve 3 ekv. TFA-at és 1,2 ekv. (265) jodóniumsót mértünk be és 3 órán át kevertettük. A terméket oszlopkromatográfiás tisztítás után acetón : hexán elegyből átkristályosítottuk, szűrtük és nagyvákuumban szárítottuk. Fehér szilárd, 239 mg (0,80 mmol; 71%).  $R_f$  = 0,38 (hexán: etil-acetát = 5:2). **OP**: 184-185 °C.  $^1H$  NMR (250 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10,28 (s; 1H); 8,39 (d;  $J$  = 8,7 Hz; 2H); 8,21 (d;  $J$  = 8,7 Hz; 2H); 7,38 – 7,25 (m; 3H); 3,64 (q;  $J$  = 11,4 Hz; 2H); 2,23 (s; 3H).  $^{19}F$  NMR (235 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  -64,0 (t;  $J$  = 11,5 Hz).  $^{13}C\{^1H\}$  NMR (63 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  163,9; 149,3; 139,9; 136,6; 135,7; 130,5; 129,3; 129,0 (2C); 128,3 (q;  $J$  = 2,8 Hz); 127,3; 126,2 (q;  $J$  = 277,4 Hz); 123,8 (2C); 35,0 (q;  $J$  = 28,8 Hz); 18,2. **MS** (EI; 70 eV):  $m/z$  (%): 338(20); 188(26); 151(8); 150(100); 120(11); 104(36); 92(15); 76(17). **HRMS**  $m/z$  számolt:  $C_{16}H_{14}N_2O_3F_3$   $[M+H]^+$  339,0957 mért: 339,0959. **IR** (ATR) 1686; 1652; 1607; 1559; 1529; 1507; 1484; 1350; 1294; 1242; 1137; 1108; 1078; 858; 656  $cm^{-1}$ .

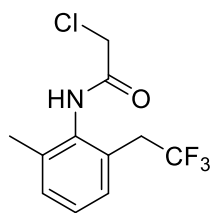
#### 8.5.1.39. *N*-(2-metil-6-(2,2,2-trifluoretil)fenil)-2-fenilacetamid



(367) Az általános leírást követve 3 ekv. TFA-at és 1,2 ekv. (265) jodóniumsót mértünk be és 3 órán át kevertettük. Fehér szilárd, 143 mg (0,47 mmol; 47%),  $R_f$  = 0,38 (hexán: etil-acetát = 2:1). **OP**: 147-148 °C.  $^1H$  NMR (250 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9,63 (s; 1H); 7,44 – 7,15 (m; 8H); 3,66 (s; 2H); 3,44 (q;  $J$  = 11,5 Hz; 2H); 2,12 (s; 3H).  $^{19}F$  NMR (235 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  -64,2 (t;  $J$  = 11,5 Hz).  $^{13}C\{^1H\}$  NMR (63 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  169,2; 136,14; 136,13; 136,0; 130,2; 129,0 (2C); 128,8; 128,3 (2C); 128,1 (q;  $J$  = 2,8 Hz); 126,8; 126,5; 126,2 (q;  $J$  = 277,2 Hz); 42,4; 34,7 (q;  $J$  = 29,2 Hz); 18,1. **MS** (EI; 70 eV):  $m/z$  (%): 307(14); 216(5); 215(6); 196(5); 190(7); 189(81); 168(6); 148(5); 141(5); 120(12); 118(8); 92(15); 91(100); 90(5);

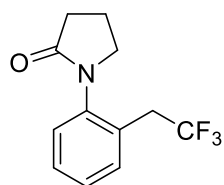
89(5); 77(3). **HRMS** m/z számolt:  $C_{17}H_{17}F_3NO$   $[M+H]^+$  308,1262 mért: 308,1247. **IR** (ATR) 1682; 1492; 1439; 1361; 1275; 1246; 1208; 1141; 1104; 1078; 794; 776; 731; 697; 679  $cm^{-1}$ .

#### 8.5.1.40. 2-klór-N-(2-metil-6-(2,2,2-trifluoretil)fenil)acetamid



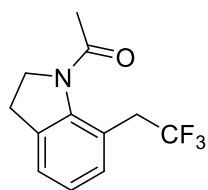
(**368**) Az általános leírást követve 5 ekv. TFA-at és 1,2 ekv. (**265**) jodóniumsót mértünk be és 3 órán át kevertettük. Fehér szilárd, 186 mg (0,70 mmol; 70%).  $R_f = 0,24$  (hexán: etil-acetát = 4:1). **OP**: 155-156 °C.  $^1H$  NMR (250 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9,80 (s; 1H); 7,33 – 7,16 (m; 3H); 4,29 (s; 2H); 3,56 (q;  $J = 11,5$  Hz; 2H); 2,17 (s; 3H).  $^{19}F$  NMR (235 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  -64,1 (t;  $J = 11,5$  Hz).  $^{13}C\{^1H\}$  NMR (63 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  165,1; 136,2; 135,2; 130,4; 129,0; 128,1 (q;  $J = 2,9$  Hz); 127,2; 126,2 (q;  $J = 277,4$  Hz); 42,7; 34,7 (q;  $J = 29,2$  Hz); 18,0. **MS** (EI; 70 eV): m/z (%): 267(7); 265(24); 217(12); 216(100); 196(28); 190(6); 189(40); 188(16); 182(5); 170(5); 169(14); 168(44); 166(6); 153(9); 150(14); 149(43); 148(43); 147(5); 146(10); 141(28); 133(9); 128(6); 123(10); 121(12); 120(71); 119(8); 118(15); 117(7); 106(5); 104(6); 103(6); 101(9); 92(7); 91(34); 89(7); 79(6); 78(6); 77(32). **HRMS** m/z számolt:  $C_{11}H_{12}ClF_3NONa$   $[M+Na]^+$  288,0379 found 288,0377. **IR** (ATR) 1715; 1686; 1652; 1607; 1559; 1540; 1507; 1473; 1458; 1361; 1246; 1141; 1104; 1078; 779  $cm^{-1}$ .

#### 8.5.1.41. 1-(2-(2,2,2-trifluoretil)fenil)pirrolidin-2-on



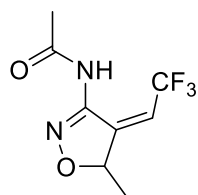
(**369**) Az általános leírást követve 1 ekv. TFA-at és 1,05 ekv. (**265**) jodóniumsót mértünk be és 3 órán át kevertettük. Törtfehér szilárd, 218 mg (0,90 mmol; 90%).  $R_f = 0,3$  (hexán : etil-acetát = 1:1). **OP**: 57-58 °C.  $^1H$  NMR (250 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,54 – 7,29 (m; 4H); 3,72 (t;  $J = 6,9$  Hz; 2H); 3,58 (q;  $J = 11,6$  Hz; 2H); 2,44 (t;  $J = 8,0$  Hz; 2H); 2,11 (p;  $J = 7,3$  Hz; 2H).  $^{19}F$  NMR (235 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  -64,2 (t;  $J = 11,6$  Hz).  $^{13}C\{^1H\}$  NMR (63 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  173,8; 139,1; 131,7; 129,2; 128,0 (q;  $J = 3,0$  Hz); 127,5; 126,7; 126,2 (q;  $J = 277,2$  Hz); 50,5; 34,9 (q;  $J = 29,1$  Hz); 30,8; 18,7. **MS** (EI; 70 eV): m/z (%): 244(6); 243(47); 223(12); 189 (10); 188(100); 160(11); 148(88); 132(13); 109(26); 91(15); 77 (7). **HRMS** m/z számolt:  $C_{12}H_{13}F_3NO$   $[M+H]^+$  244,0949 mért: 244,0954. **IR** (ATR) 1693; 1652; 1559; 1540; 1503; 1462; 1410; 1361; 1305; 1253; 1197; 1137; 1104; 1067; 671  $cm^{-1}$ .

#### 8.5.1.42. 1-(7-(2,2,2-trifluoretil)indolin-1-il)etán-1-on



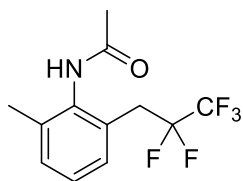
(**370**) Az általános leírást követve 1 ekv. TFA-at és 1,2 ekv. (**265**) jodóniumsót mértünk be és 1,5 órán át kevertettük. Világosbarna szilárd, 225 mg (0,93 mmol; 93%).  $R_f = 0,47$  (hexán: etil-acetát = 3:2). **OP**: 105 °C.  $^1H$  NMR (250 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,29 (d;  $J = 6,0$  Hz; 1H); 7,20 – 7,08 (m; 2H); 4,07 (t;  $J = 7,6$  Hz; 2H); 3,93 (q;  $J = 11,9$  Hz; 3H); 3,03 (t;  $J = 7,6$  Hz; 2H); 2,24 (s; 3H).  $^{19}F$  NMR (235 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  -64,1 (t;  $J = 11,9$  Hz).  $^{13}C\{^1H\}$  NMR (63 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  168,1; 142,0; 136,0; 130,5; 126,9 (q;  $J = 277,0$  Hz); 125,1; 124,7; 120,3 (q;  $J = 3,2$  Hz); 50,8; 37,8 (q;  $J = 28,6$  Hz); 28,9; 24,0. **MS** (EI; 70 eV): m/z (%): 243(18); 202(11); 201(100); 200(60); 180(20); 151(5); 133(11); 132(27); 130(32); 123(8); 118(8); 103(8); 77(10). **HRMS** m/z számolt:  $C_{12}H_{12}F_3NONa$   $[M+Na]^+$  266,0769 mért: 266,0775. **IR** (ATR) 1700; 1659; 1596; 1559; 1540; 1521; 1507; 1454; 1395; 1357; 1339; 1242; 1190; 1134; 1100  $cm^{-1}$ .

#### 8.5.1.43. (E)-N-(5-metil-4-(2,2,2-trifluoretilidene)-4,5-dihidroizoxazol-3-il)acetamid

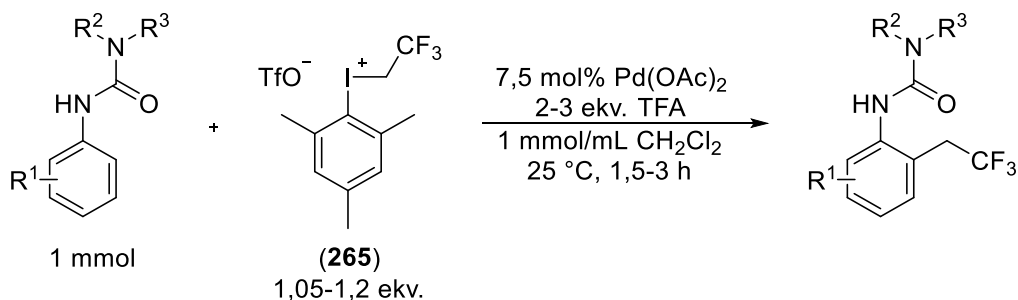


(**371**) Az általános leírást követve 1 ekv. TFA-at és 1,2 ekv. (**265**) jodóniumsót mértünk be és 2 órán át kevertettük. Fehér szilárd, 102 mg (0,49 mmol; 49%).  $R_f = 0,47$  (hexán: etil-acetát = 2:1). **OP**: 160-161 °C.  $^1H$  NMR (250 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  10,44 (s; 1H); 6,42 (s; 1H); 5,84 (q;  $J = 4,7$  Hz; 1H); 2,01 (s; 3H); 1,99 (s; 3H).  $^{19}F$  NMR (235 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  -80,3 (d;  $J = 4,8$  Hz).  $^{13}C\{^1H\}$  NMR (63 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  170,4; 164,6; 156,0; 122,3 (q;  $J = 280,7$  Hz); 94,9; 84,5 (q;  $J = 32,9$  Hz); 24,1; 19,0. **MS** (EI; 70 eV): m/z (%): 222(3); 179(7); 165(12); 154(79); 153(75); 112(7); 111(100); 98(5); 90(5); 84(15); 69(6); 68(23). **HRMS** m/z számolt:  $C_8H_{10}F_3N_2O_2$   $[M+H]^+$  223,0694 mért: 223,069. **IR** (ATR) 1719; 1656; 1596; 1488; 1477; 1443; 1376; 1335; 1287; 1219; 1190; 1160; 1122; 1037; 1018  $cm^{-1}$ .



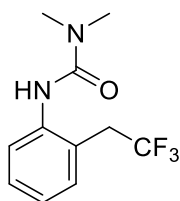
8.5.1.44. *N*-(2-metil-6-(2,2,3,3,3-pentafluorpropil)fenil)acetamid

(397) Az általános leírást követve 3 ekv. TFA-at és 1,2 ekv. (265) jodóniumsót mértünk be és 6 órán át kevertettük. Fehér szilárd, 253 mg (0,90 mmol; 90%).  $R_f = 0,40$  (hexán: etil-acetát = 1:1).  $^1\text{H NMR}$  (250 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9,44 (s; 1H); 7,32 – 7,12 (m; 3H); 3,52 (t;  $J = 19,7$  Hz; 2); 2,18 (s; 3); 2,03 (s; 3H).  $^{19}\text{F NMR}$  (235 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  -85,1; -116,0 (t;  $J = 19,7$  Hz).  $^{13}\text{C NMR}$  (63 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  168,2; 136,7; 136,1; 130,4; 129,5; 126,9; 126,6; 115,7 (m); 31,7 (t;  $J = 21,3$  Hz); 22,4; 18,3. **MS** (EI; 70 eV):  $m/z$  (%): 281(24); 240(6); 239(55); 239(6); 149(7); 148(8); 121(10); 120(100); 119(5); 118(6); 91(11); 77(6).

8.5.2. *Orto*-helyzetű 2,2,2-tetrafluoretilezett aromás ureák előállítása

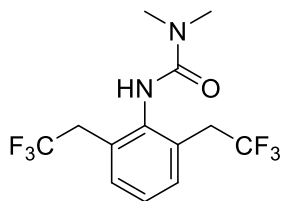
Egy 4 mL-es csavaros kupakkal zárható üvegcsébe bemértünk *palládium(II)*-acetátot (0,075 mmol, 7,5 mol%, 16,8 mg) és az *aromás ureaszármazékot* (1 mmol). Az üvegcsét keverőmaggal láttuk el majd 1 mL *diklórmetán* oldószert adtunk hozzá, és ezt követően bemértük a *trifluorecetsavat* (2-3 ekv. 23 mmol, 155-233  $\mu\text{L}$ ). Az oldatot 1 percig kevertettük, majd *mezitil*-(2,2,2-trifluoretil)jodónium-trifluormetánszulfonát sót (265, 1,05-1,2 ekv. 1,05-1,2 mmol, 502-573 mg.) mértünk hozzá. Az üvegcsét kupakkal lezártuk, majd az oldatot 1,5-3 órán át kevertettük 25 °C-on. Ezt követően az oldatot 25 mL etil-acetáttal választótölcsérbe mostuk, majd  $2 \times 10$  mL cc.  $\text{NaHCO}_3$  oldattal és 10 mL cc.  $\text{NaCl}$  oldattal extraháltuk. A szerves fázist kihevített és elporított  $\text{MgSO}_4$  hozzáadásával szárítottuk és Celite-re pároltuk. A nyersterméket normálfázisú oszlopkromatográfiás tisztításnak vetettük alá (szilikagél állófázis, hexán : etil-acetát eluens), a tiszta terméket tartalmazó frakciókat egyesítettük és bepároltuk. A végterméket szobahőmérsékleten nagyvákuumban szárítottuk.

## 8.5.2.1. 1,1-dimetil-3-(2-(2,2,2-trifluoretil)fenil)urea



(402) Az általános leírást követve 2 ekv. TFA-at és 1,05 ekv. (265) jodóniumsót mértünk be. Fehér szilárd, 182 mg (0,74 mmol, 74%),  $R_f = 0,30$  (hexán : etil-acetát = 1:1), **OP**: 163-164 °C.  $^1\text{H NMR}$  (250 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,0 (s; 1H); 7,5 – 7,2 (m; 3H); 7,2 – 6,9 (m; 1H); 3,6 (q;  $J = 11,6$  Hz; 2H); 2,9 (s; 6H).  $^{19}\text{F NMR}$  (235 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  -63,8 (t;  $J = 11,6$  Hz).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  **NMR** (63 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  156,3; 139,1; 131,1; 128,2; 127,1; 126,5 (q;  $J = 277,5$  Hz); 125,8 (q;  $J = 2,9$  Hz); 124,8; 36,2 (2C); 34,7 (q;  $J = 28,8$  Hz). **MS** (EI; 70 eV):  $m/z$  (%): 246(11); 200(8); 132(21); 127(4); 77(4); 72(100). **HRMS**  $m/z$  számolt:  $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  247,1058 mért: 247,1051. **IR** (ATR) 1641; 1521; 1492; 1443; 1380; 1357; 1272; 1249; 1201; 1137; 1119; 1067; 914; 757; 664  $\text{cm}^{-1}$ .

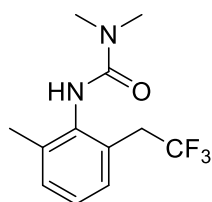
## 8.5.2.2. 1,1-dimetil-3-(2,6-bisz(2,2,2-trifluoretil)fenil)urea



(403) Az általános leírást követve 2 ekv. TFA-at és 1,2 ekv. (265) jodóniumsót mértünk be. Fehér szilárd, 292 mg (0,89 mmol; 89%).  $R_f = 0,32$  (hexán : etil-acetát = 1:1). **OP**: 195-196 °C.  $^1\text{H NMR}$  (250 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,0 (s; 1H); 7,7 – 7,1 (m; 3H); 3,6 (q;  $J = 11,5$  Hz; 4H); 2,9 (s; 6H).  $^{19}\text{F NMR}$  (235 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  -63,8 (t;  $J = 11,5$  Hz).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  **NMR** (63 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  156,1; 138,5; 131,2 (2C); 129,9 – 129,5 (m; 2C);

126,4; 126,3 (q;  $J = 277,1$  Hz; 2C); 36,2 (2C); 35,0 (q;  $J = 28,6$  Hz; 2C). **MS** (EI; 70 eV):  $m/z$  (%): 328(5); 309(1); 245(2); 214(2); 189(3); 166(4); 148(2); 157(16); 91(2); 72(100). **HRMS**  $m/z$  számolt:  $C_{13}H_{15}F_6N_2O$   $[M+H]^+$  329,1084 mért: 329,1085. **IR** (ATR) 1637; 1596; 1510; 1469; 1413; 1369; 1287; 1231; 1193; 1171; 1007; 824; 802; 757; 701  $cm^{-1}$ .

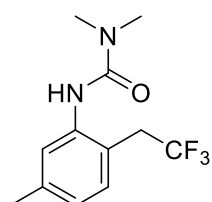
#### 8.5.2.3. 1,1-dimetil-3-(6-metil-2-(2,2,2-trifluoretil)fenil)urea



(407) Az általános leírást követve 2 ekv. TFA-at és 1,2 ekv. (265) jodóniumsót mértünk be. Fehér szilárd, 191 mg (0,73 mmol; 73%),  $R_f = 0,22$  (hexán: etil-acetát = 1:1). **OP**: 147-148 °C.  $^1H$  NMR (250 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,8 (s; 1H); 7,4 – 7,0 (m; 3H); 3,5 (q;  $J = 11,6$  Hz; 2H); 2,9 (s; 6H); 2,2 (s; 3H).  $^{19}F$  NMR (235 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  -63,7 (t;  $J = 11,6$  Hz).  $^{13}C\{^1H\}$  NMR (63 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  156,3; 137,8; 137,0; 129,9; 129,0 (q;  $J = 2,8$  Hz); 128,4; 126,4 (q;  $J = 277,4$  Hz); 126,0;

36,2; 34,9 (q;  $J = 28,9$  Hz); 18,2. **MS** (EI; 70 eV):  $m/z$  (%): 260(9); 215(10); 167(2); 146(8); 91(4); 72(100). **HRMS**  $m/z$  számolt:  $C_{12}H_{16}F_3N_2O$   $[M+H]^+$  261,1215 mért: 261,1208. **IR** (ATR) 1641; 1503; 1480; 1466; 1361; 1257; 1246; 1227; 1126; 1100; 1074; 1044; 1018; 757; 671  $cm^{-1}$ .

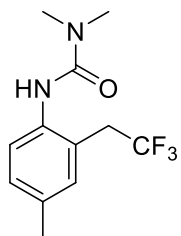
#### 8.5.2.4. 1,1-dimetil-3-(5-metil-2-(2,2,2-trifluoretil)fenil)urea



(406) Az általános leírást követve 2 ekv. TFA-at és 1,2 ekv. (265) jodóniumsót mértünk be. Fehér szilárd, 218 mg (0,84 mmol; 84%),  $R_f = 0,25$  (hexán : etil-acetát = 1:1). **OP**: 158-159 °C.  $^1H$  NMR (250 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,9 (s; 1H); 7,2 (d;  $J = 7,8$  Hz; 1H); 7,1 (s; 1H); 7,0 (d;  $J = 7,8$  Hz; 1H); 3,6 (q;  $J = 11,6$  Hz; 2H); 2,9 (s; 6H); 2,3 (s; 3H).  $^{19}F$  NMR (235 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  -64,0 (t;  $J = 11,6$  Hz).  $^{13}C\{^1H\}$  NMR (63 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  156,3; 138,9; 137,5; 131,0; 127,6; 126,5

(q;  $J = 277,4$  Hz); 125,5; 122,8 (q;  $J = 2,8$  Hz); 36,2 (2C); 34,5 (q;  $J = 28,8$  Hz); 20,6. **MS** (EI; 70 eV):  $m/z$  (%): 260(21); 215(23); 146(51); 91(10); 72(100). **HRMS**  $m/z$  számolt:  $C_{12}H_{16}F_3N_2O$   $[M+H]^+$  261,1215 mért: 261,1204. **IR** (ATR) 1645; 1533; 1499; 1369; 1354; 1275; 1257; 1205; 1130; 1070; 1040; 865; 828; 802; 757  $cm^{-1}$ .

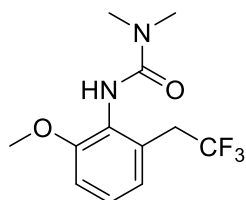
#### 8.5.2.5. 1,1-dimetil-3-(4-metil-2-(2,2,2-trifluoretil)fenil)urea



(408) Az általános leírást követve 2 ekv. TFA-at és 1,2 ekv. (265) jodóniumsót mértünk be. Törtfehér szilárd, 219 mg (0,84 mmol; 84%),  $R_f = 0,25$  (hexán : etil-acetát = 1:1). **OP**: 151-152 °C,  $^1H$  NMR (250 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,9 (s; 1H); 7,1 (d;  $J = 5,5$  Hz; 3H); 3,6 (q;  $J = 11,6$  Hz; 2H); 2,9 (s; 6H); 2,3 (s; 3H).  $^{19}F$  NMR (235 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  -63,7 (t;  $J = 11,6$  Hz).  $^{13}C\{^1H\}$  NMR (63 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  156,5; 136,5; 134,0; 131,5; 128,7; 127,3; 126,5 (d;  $J = 282,1$  Hz); 126,0 (q;  $J = 2,7$  Hz); 36,2; 34,7 (q;  $J = 28,8$  Hz); 20,4. **MS** (EI; 70 eV):  $m/z$  (%): 260(23); 215(7);

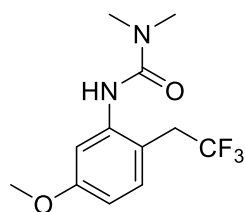
168(2); 216(51); 146(11); 91(4); 72(100). **HRMS**  $m/z$  számolt:  $C_{12}H_{16}F_3N_2O$   $[M+H]^+$  261,1215 mért: 261,1216. **IR** (ATR) 1641; 1503; 1458; 1380; 1350; 1268; 1234; 1197; 1122; 1070; 1029; 910; 813; 757; 664  $cm^{-1}$ .

#### 8.5.2.6. 1,1-dimetil-3-(6-metoxi-2-(2,2,2-trifluoretil)fenil)urea

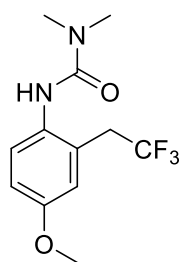


(409) Az általános leírást követve 3 ekv. TFA-at és 1,2 ekv. (265) jodóniumsót mértünk be. Fehér szilárd, 255 mg (0,92 mmol; 92%).  $R_f = 0,15$  (hexán: etil-acetát = 1:1). **OP**: 130-131 °C.  $^1H$  NMR (250 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,5 (s; 1H); 7,2 (t;  $J = 8,0$  Hz; 1H); 7,0 (d;  $J = 7,8$  Hz; 1H); 7,0 (d;  $J = 7,8$  Hz; 1H); 3,8 (s; 3H); 3,5 (q;  $J = 11,6$  Hz; 2H); 2,9 (s; 6H).  $^{19}F$  NMR (235 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  -63,5 (t;  $J = 11,6$  Hz).  $^{13}C\{^1H\}$  NMR (63 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  156,6; 155,5;

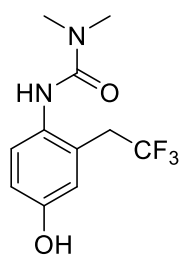
130,8 (q;  $J = 276,7$  Hz); 129,9 (q;  $J = 2,5$  Hz); 128,1; 126,7; 122,2; 111,1; 55,6; 36,2; 34,6 (q;  $J = 28,7$  Hz). **MS** (EI; 70 eV):  $m/z$  (%): 276(9); 245(6); 231(4); 124(3); 72(100), **HRMS**  $m/z$  számolt:  $C_{12}H_{15}F_3N_2O_2Na$   $[M+Na]^+$  299,0983 mért: 299,0985. **IR** (ATR) 1637; 1507; 1469; 1257; 1242; 1223; 1190; 1130; 1104; 1085; 1055; 787; 753; 720; 679  $cm^{-1}$ .

**8.5.2.7. 1,1-dimetil-3-(5-metoxi-2-(2,2,2-trifluoretil)fenil)urea**

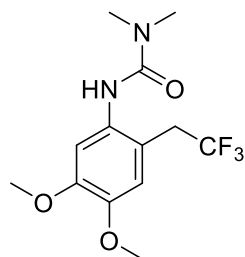
(**410**) Az általános leírást követve 2 ekv. TFA-at és 1,2 ekv. (**265**) jodóniumsót mértünk be. Fehér szilárd, 206 mg (0,75 mmol; 75%).  $R_f = 0,27$  (hexán : etil-acetát = 1:1), **OP**: 152-153 °C.  $^1\text{H NMR}$  (250 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,9 (s; 1H); 7,2 (d;  $J = 8,5$  Hz; 1H); 6,9 (d;  $J = 2,7$  Hz; 1H); 6,7 (dd;  $J = 8,5$ ; 2,7 Hz; 1H); 3,7 (s; 3H); 3,6 (q;  $J = 11,6$  Hz; 2H); 2,9 (s; 6H).  $^{19}\text{F NMR}$  (235 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  -64,2 (t;  $J = 11,6$  Hz).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (63 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  159,0; 156,1; 140,1; 132,0; 126,6 (q;  $J = 277,3$  Hz); 117,3 (q;  $J = 3,0$  Hz); 111,9; 110,4; 55,1; 36,2 (2C); 34,2 (q;  $J = 28,8$  Hz). **MS** (EI; 70 eV):  $m/z$  (%): 276(14); 231(22); 162(80); 119(4); 72(100). **HRMS**  $m/z$  számolt:  $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  277,1164 mért: 277,1165. **IR** (ATR) 1641; 1618; 1495; 1369; 1290; 1264; 1205; 1122; 1078; 1044; 1029; 861; 798; 757; 664  $\text{cm}^{-1}$ .

**8.5.2.8. 1,1-dimetil-3-(4-metoxi-2-(2,2,2-trifluoretil)fenil)urea**

(**411**) Az általános leírást követve 2 ekv. TFA-at és 1,05 ekv. (**265**) jodóniumsót mértünk be. Fehér szilárd, 219 mg (0,79 mmol; 79%).  $R_f = 0,14$  (hexán: etil-acetát = 1:1). **OP**: 142-143 °C.  $^1\text{H NMR}$  (250 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,9 (s; 1H); 7,1 (d;  $J = 8,4$  Hz; 1H); 7,0 – 6,8 (m; 2H); 3,7 (s; 3H); 3,6 (q;  $J = 11,6$  Hz; 2H); 2,9 (s; 6H).  $^{19}\text{F NMR}$  (235 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  -63,7 (t;  $J = 11,5$  Hz).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (63 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  156,7; 156,5; 131,9; 129,0; 128,0 (q;  $J = 2,7$  Hz); 126,4 (q;  $J = 277,3$  Hz); 116,3; 113,3; 55,3; 36,2 (2C); 34,9 (q;  $J = 29,1$  Hz). **MS** (EI; 70 eV):  $m/z$  (%): 276(15); 231(17); 216(4); 72(100). **HRMS**  $m/z$  számolt:  $\text{C}_{12}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  277,1164 mért: 277,1160. **IR** (ATR) 1637; 1499; 1466; 1354; 1231; 1141; 1126; 1067; 1044; 1026; 910; 832; 817; 753; 668  $\text{cm}^{-1}$ .

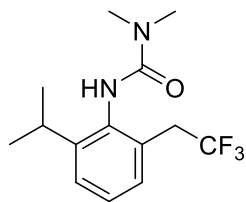
**8.5.2.9. 1,1-dimetil-3-(4-(hidroxi)-2-(2,2,2-trifluoretil)fenil)urea**

(**412**) A reakció kiindulási anyaga az *O*-benzilozett urea volt: 3-(4-(benziloxi)-2-(2,2,2-trifluoretil)fenil)-1,1-dimetilurea. Az erősen savas reakciókörülmények mellett a benzil védőcsoport lehasadt a molekuláról. Az általános leírást követve 2 ekv. TFA-at és 1,05 ekv. (**265**) jodóniumsót mértünk be. Fehér szilárd, 140 mg (0,53 mmol; 53%).  $R_f = 0,15$  (hexán : etil-acetát = 1:2). **OP**: 173-174 °C.  $^1\text{H NMR}$  (250 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  9,4 (s; 1H); 7,8 (s; 1H); 7,0 (d;  $J = 8,5$  Hz; 1H); 6,7 (s; 1H); 6,7 (dd;  $J = 8,5$ ; 2,7 Hz; 1H); 3,5 (q;  $J = 11,7$  Hz; 2H); 2,9 (s; 6H).  $^{19}\text{F NMR}$  (235 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  -63,7 (t;  $J = 11,6$  Hz).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (63 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  156,9; 154,8; 130,2; 129,3; 128,1 (q;  $J = 2,8$  Hz); 126,5 (q;  $J = 277,3$  Hz); 117,1; 115,0; 36,2 (2C); 34,7 (q;  $J = 29,0$  Hz). **MS** (EI; 70 eV):  $m/z$  (%): 216(2); 188(2); 140(1); 91(100); 77(2); 65(11). **HRMS**  $m/z$  számolt:  $\text{C}_{11}\text{H}_{14}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  263,1007 mért: 263,1005. **IR** (ATR) 1611; 1589; 1503; 1365; 1354; 1301; 1253; 1223; 1141; 1126; 1070; 809; 772; 709; 675  $\text{cm}^{-1}$ .

**8.5.2.10. 1,1-dimetil-3-(4,5-dimetoxi-2-(2,2,2-trifluoretil)fenil)urea**

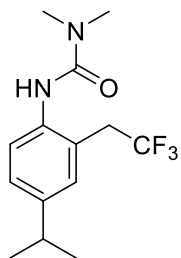
(**413**) Az általános leírást követve 2 ekv. TFA-at és 1,2 ekv. (**265**) jodóniumsót mértünk be. A terméket acetone-hexán elegyből átkristályosítottuk. Fehér szilárd, 214 mg (0,70 mmol; 70%).  $R_f = 0,27$  (hexán: acetone = 2:1). **OP**: 157-158 °C.  $^1\text{H NMR}$  (250 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,9 (s; 1H); 6,9 (s; 1H); 6,8 (s; 1H); 3,73 (s; 3H); 3,72 (s; 3H); 3,5 (q;  $J = 11,6$  Hz; 2H); 2,9 (s; 6H).  $^{19}\text{F NMR}$  (235 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  -64,1 (t;  $J = 11,6$  Hz).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (101 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  156,5; 148,2; 146,0; 132,2; 126,5 (d;  $J = 277,5$  Hz); 118,1 (q;  $J = 2,9$  Hz); 114,3; 111,6; 55,8; 55,5; 36,2 (2C); 34,5 (q;  $J = 28,6$  Hz). **MS** (EI; 70 eV):  $m/z$  (%): 261(100); 246(28); 218(45); 192(32); 170(23); 149(17); 120(9); 106(7); 91(5); 78(7); 76(8). **HRMS**  $m/z$  számolt:  $\text{C}_{13}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}_3$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  307,1270 mért: 307,1271. **IR** (ATR) 1641; 1503; 1365; 1342; 1257; 1227; 1122; 1074; 1033; 999; 869; 847; 832; 761; 671  $\text{cm}^{-1}$ .

## 8.5.2.11. 1,1-dimetil-3-(6-isopropil-2-(2,2,2-trifluoretil)fenil)urea



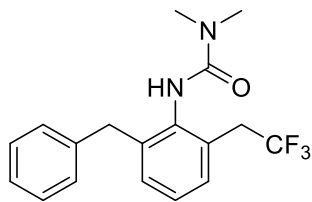
(414) Az általános leírást követve 2 ekv. TFA-at és 1,2 ekv. (265) jodóniumsót mértünk be. Fehér szilárd, 234 mg (0,81 mmol; 81%).  $R_f$  = 0,36 (hexán : etil-acetát = 1:1), **OP**: 204-205 °C.  $^1\text{H NMR}$  (250 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,8 (s; 1H); 7,4 – 7,0 (m; 3H); 3,5 (q;  $J$  = 11,6 Hz; 2H); 3,2 (hept;  $J$  = 7,0 Hz; 1H); 2,9 (s; 6H); 1,1 (d;  $J$  = 6,8 Hz; 6H).  $^{19}\text{F NMR}$  (235 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  -63,49 (t;  $J$  = 11,7 Hz).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (63 MHz, DMSO- $d_6$ )  $^{13}\text{C NMR}$  (63 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  156,7; 147,3; 136,3; 129,3 (q;  $J$  = 2,6 Hz); 128,0; 126,6; 126,4 (d;  $J$  = 277,4 Hz); 125,4; 36,2 (2C); 35,0 (q;  $J$  = 28,6 Hz); 27,7; 23,2 (2C). **MS** (EI; 70 eV):  $m/z$  (%): 288(2); 243(30); 228(11); 216(7); 188(5); 130(6); 72(100). **HRMS**  $m/z$  számolt:  $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  289,1528 mért: 289,1531. **IR** (ATR) 1641; 1510; 1469; 1357; 1249; 1219; 1186; 1126; 1111; 1074; 1022; 910; 791; 750; 679  $\text{cm}^{-1}$ .

## 8.5.2.12. 1,1-dimetil-3-(4-isopropil-2-(2,2,2-trifluoretil)fenil)urea



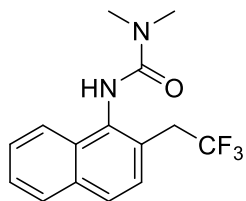
(415) Az általános leírást követve 2 ekv. TFA-at és 1,05 ekv. (265) jodóniumsót mértünk be. Törtfehér szilárd, 230 mg (0,80 mmol; 80%).  $R_f$  = 0,30 (hexán:etil-acetát = 1:1). **OP**: 155-156 °C.  $^1\text{H NMR}$  (250 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,91 (s; 1H); 7,29 – 7,07 (m; 3H); 3,59 (q;  $J$  = 11,6 Hz; 2H); 2,91 (s; 6H); 2,88 – 2,74 (m; 1H); 1,20 (d;  $J$  = 6,9 Hz; 6H).  $^{19}\text{F NMR}$  (235 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  -63,80 (t;  $J$  = 11,6 Hz).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (63 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  156,5; 144,9; 136,8; 129,0; 127,3; 126,5 (q;  $J$  = 277,5 Hz); 126,0; 125,9 (q;  $J$  = 2,8 Hz); 36,2 (2C); 34,9 (q;  $J$  = 28,7 Hz); 32,9; 23,9 (2C). **MS** (EI; 70 eV):  $m/z$  (%): 288(11); 273(3); 228(9); 162(3); 133(3); 115(3); 91(2); 72(100). **HRMS**  $m/z$  számolt:  $\text{C}_{14}\text{H}_{20}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  289,1528 mért: 289,1531. **IR** (ATR) 1637; 1525; 1503; 1462; 1380; 1354; 1242; 1193; 1137; 1122; 1081; 1059; 1029; 820; 757  $\text{cm}^{-1}$ .

## 8.5.2.13. 1,1-dimetil-3-(6-benzil-2-(2,2,2-trifluoretil)fenil)urea

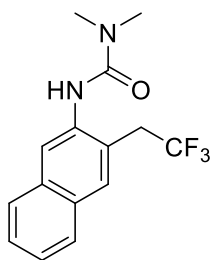


(416) Az általános leírást követve 3 ekv. TFA-at és 1,2 ekv. (265) jodóniumsót mértünk be. Fehér szilárd, 290 mg (0,86 mmol; 86%).  $R_f$  = 0,30 (hexán: etil-acetát = 1:1). **OP**: 123-124 °C.  $^1\text{H NMR}$  (250 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,8 (s; 1H); 7,4 – 6,9 (m; 8H); 3,9 (s; 2H); 3,6 (q;  $J$  = 11,6 Hz; 2H); 2,9 (s; 6H).  $^{19}\text{F NMR}$  (235 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  -63,6 (t;  $J$  = 11,6 Hz).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (63 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  156,2; 140,4; 140,2; 137,4; 129,8; 129,3 (q;  $J$  = 2,9 Hz); 129,0 (2C); 128,9; 128,2 (2C); 126,4 (d;  $J$  = 277,3 Hz); 126,2; 125,9; 37,3; 36,2 (2C); 34,9 (q;  $J$  = 28,7 Hz). **MS** (EI; 70 eV):  $m/z$  (%): 336(4); 291(22); 262(16); 242(8); 214(7); 180(9); 165(8); 91(8); 72(100). **HRMS**  $m/z$  számolt:  $\text{C}_{18}\text{H}_{20}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  337,1528 mért: 337,1532. **IR** (ATR) 1637; 1503; 1458; 1357; 1260; 1249; 1216; 1137; 1122; 1100; 1070; 750; 723; 697; 675  $\text{cm}^{-1}$ .

## 8.5.2.14. 1,1-dimetil-3-(2-(2,2,2-trifluoretil)naftalin-1-il)urea

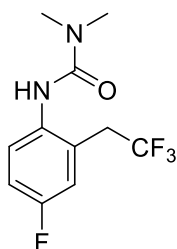


(417) Az általános leírást követve 2 ekv. TFA-at és 1,05 ekv. (265) jodóniumsót mértünk be. Törtfehér szilárd, 237 mg (0,80 mmol; 80%).  $R_f$  = 0,25 (hexán : etil-acetát = 1:1), **OP**: 160-161 °C.  $^1\text{H NMR}$  (250 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,3 (s; 1H); 8,0 – 7,9 (m; 2H); 7,9 (d;  $J$  = 8,5 Hz; 1H); 7,6 – 7,5 (m; 3H); 3,8 (q;  $J$  = 11,5 Hz; 2H); 3,0 (s; 6H).  $^{19}\text{F NMR}$  (235 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  -63,3 (t;  $J$  = 11,5 Hz).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (63 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  156,7; 135,4; 133,4; 131,5; 128,1; 127,7; 126,5 (q;  $J$  = 277,6 Hz); 126,4; 126,2 (2C); 126,1 (q;  $J$  = 2,8 Hz); 36,3 (2C); 35,1 (q;  $J$  = 28,8 Hz). **MS** (EI; 70 eV):  $m/z$  (%): 296(69); 251(33); 197(14); 182(68) 170(100); 154(26); 141(44); 127(38) 115(28); 72(52). **HRMS**  $m/z$  számolt:  $\text{C}_{15}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  297,1215 mért: 297,1220. **IR** (ATR) 1637; 1507; 1469; 1361; 1268; 1249; 1238; 1216; 1137; 1096; 1067; 1026; 813; 761; 679  $\text{cm}^{-1}$ .

**8.5.2.15. 1,1-dimetil-3-(2-(2,2,2-trifluoretil) naftalin-2-il)urea**

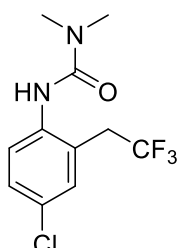
(418) Az általános leírást követve 2 ekv. TFA-at és 1,05 ekv. (265) jodóniumsót mértünk be. Törtfehér szilárd, 197 mg (0,66 mmol; 66%).  $R_f = 0,24$  (hexán : etil-acetát = 1:1). **OP:** 179-180 °C.  $^1\text{H NMR}$  (250 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,3 (s; 1H); 8,1 – 7,7 (m; 4H); 7,5 (t;  $J = 6,0$  Hz; 2H); 3,8 (q;  $J = 11,5$  Hz; 2H); 3,0 (s; 6H).  $^{19}\text{F NMR}$  (235 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  -63,7 (t;  $J = 11,5$  Hz).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (63 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  156,7; 136,8; 132,9; 130,5; 130,4; 127,3; 127,0; 126,5; 126,5 (q;  $J = 277,6$  Hz); 126,0 (q;  $J = 2,8$  Hz); 125,6; 124,2; 36,2 (2C); 35,1 (q;  $J = 29,0$  Hz).

**MS** (EI; 70 eV):  $m/z$  (%): 296(42); 251(100); 207(38); 182(93); 169(51); 154(31); 127(50); 115(55); 77(22); 72(33). **HRMS**  $m/z$  számolt:  $\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{F}_3\text{N}_2\text{ONa}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  319,1034 mért: 319,1043. **IR** (ATR) 1645; 1533; 1492; 1466; 1391; 1354; 1257; 1201; 1130; 1108; 1078; 1026; 873; 832; 750  $\text{cm}^{-1}$ .

**8.5.2.16. 1,1-dimetil-3-(4-fluor-2-(2,2,2-trifluoretil)fenil)urea**

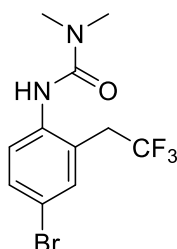
(419) Az általános leírást követve 2 ekv. TFA-at és 1,05 ekv. (265) jodóniumsót mértünk be. Fehér szilárd, 233 mg (0,88 mmol; 88%).  $R_f = 0,20$  (hexán : etil-acetát = 1:1). **OP:** 136-137 °C.  $^1\text{H NMR}$  (250 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,0 (s; 1H); 7,5 – 6,8 (m; 3H); 3,6 (q;  $J = 11,5$  Hz; 2H); 2,9 (s; 6H).  $^{19}\text{F NMR}$  (235 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  -63,8 (t;  $J = 11,5$  Hz); -118,6 (td;  $J = 8,9$ ; 5,8 Hz).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (63 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  159,0 (d;  $J = 241,3$  Hz); 156,4; 135,5 (d;  $J = 3,0$  Hz); 129,4 (d;  $J = 8,6$  Hz); 128,6 (d;  $J = 3,0$  Hz); 126,2 (d;  $J = 278,0$  Hz); 117,4 (d;  $J = 23,1$  Hz); 115,0 (d;  $J = 21,8$  Hz); 36,2 (2C); 34,6 (q;  $J = 29,5$ ; 28,9 Hz).

**MS** (EI; 70 eV):  $m/z$  (%): 264(17); 219(4); 172(2); 150(8) 95(3); 72(100). **HRMS**  $m/z$  számolt:  $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{F}_4\text{N}_2\text{O}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  265,0964 mért: 265,0969. **IR** (ATR) 1637; 1495; 1380; 1354; 1246; 1216; 1152; 1134; 1100; 1070; 1029; 835; 809; 757; 668  $\text{cm}^{-1}$ .

**8.5.2.17. 1,1-dimetil-3-(4-klór-2-(2,2,2-trifluoretil)fenil)urea**

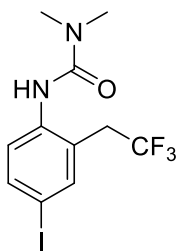
(420) Az általános leírást követve 2 ekv. TFA-at és 1,05 ekv. (265) jodóniumsót mértünk be. Fehér szilárd, 236 mg (0,84 mmol; 84%).  $R_f = 0,19$  (hexán : etil-acetát = 1:1). **OP:** 142-143 °C.  $^1\text{H NMR}$  (250 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,1 (s; 1H); 7,8 – 7,0 (m; 3H); 3,7 (q;  $J = 11,5$  Hz; 2H); 2,9 (s; 6H).  $^{19}\text{F NMR}$  (235 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  -63,9 (t;  $J = 11,4$  Hz).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (63 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  156,1; 138,3; 130,8; 128,6; 128,5; 128,2; 127,8 (q;  $J = 3,0$  Hz); 126,2 (q;  $J = 277,5$  Hz); 36,2 (2C); 34,4 (q;  $J = 29,0$  Hz).

**MS** (EI; 70 eV):  $m/z$  (%): 280(7); 236(10); 188(3); 166(18); 102(4); 72(100). **HRMS**  $m/z$  számolt:  $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{ClF}_3\text{N}_2\text{ONa}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  303,0488 mért: 303,0491. **IR** (ATR) 1637; 1521; 1488; 1380; 1350; 1260; 1234; 1197; 1141; 1122; 1063; 921; 817; 757; 660  $\text{cm}^{-1}$ .

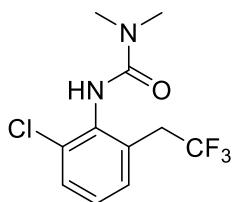
**8.5.2.18. 1,1-dimetil-3-(4-bróm-2-(2,2,2-trifluoretil)fenil)urea**

(421) Az általános leírást követve 2 ekv. TFA-at és 1,05 ekv. (265) jodóniumsót mértünk be. Fehér szilárd, 250 mg (0,77 mmol; 77%).  $R_f = 0,21$  (hexán : etil-acetát = 1:1). **OP:** 156-157 °C.  $^1\text{H NMR}$  (250 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,1 (s; 1H); 7,7 – 7,4 (m; 2H); 7,2 (d;  $J = 8,5$  Hz; 1H); 3,7 (q;  $J = 11,5$  Hz; 2H); 2,9 (s; 6H).  $^{19}\text{F NMR}$  (235 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  -63,9 (t;  $J = 11,4$  Hz).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (63 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  156,0; 138,8; 133,7; 131,1; 128,4; 128,0 (q;  $J = 2,9$  Hz); 126,5 (q;  $J = 304,5$  Hz); 116,6; 36,2 (2C); 34,3 (q;  $J = 29,2$  Hz).

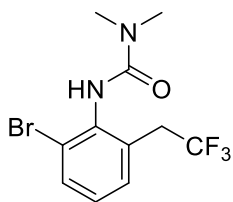
**MS** (EI; 70 eV):  $m/z$  (%): 326(9); 324(9); 281(8); 279(8); 212(6); 210(6); 153(7); 103(9); 72(100). **HRMS**  $m/z$  számolt:  $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{BrF}_3\text{N}_2\text{ONa}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  346,9983 mért: 346,9975. **IR** (ATR) 1637; 1518; 1484; 1380; 1350; 1264; 1231; 1197; 1141; 1122; 1063; 917; 813; 757; 686  $\text{cm}^{-1}$ .

**8.5.2.19. 1,1-dimetil-3-(4-jód-2-(2,2,2-trifluoretil)fenil)urea**

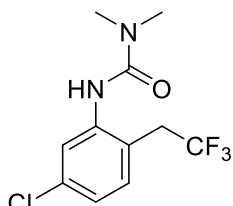
(422) Az általános leírást követve 2 ekv. TFA-at és 1,05 ekv. (265) jodóniumsót mértünk be. Fehér szilárd, 304 mg (0,82 mmol; 82%).  $R_f = 0,21$  (hexán : etil-acetát = 1:1). **OP:** 170-171 °C.  $^1\text{H NMR}$  (250 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,0 (s; 1H); 7,7 (s; 1H); 7,6 (d;  $J = 8,7$  Hz; 1H); 7,1 (d;  $J = 8,4$  Hz; 1H); 3,7 (q;  $J = 11,5$  Hz; 2H); 2,9 (s; 6H).  $^{19}\text{F NMR}$  (235 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  -63,8 (t;  $J = 11,5$  Hz).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (63 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  156,0; 139,6; 139,3; 137,0; 129,0; 128,1 (q;  $J = 2,7$  Hz); 126,3 (q;  $J = 277,6$  Hz); 88,8; 36,2 (2C); 34,2 (q;  $J = 29,0$  Hz). **MS** (EI; 70 eV):  $m/z$ : 327(100); 258(47); 172(8); 150(33); 131(18); 103(26); 76(25). **HRMS**  $m/z$  számolt:  $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{IF}_3\text{N}_2\text{O}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  373,0025 mért: 373,0035. **IR** (ATR) 1637; 1507; 1480; 1376; 1350; 1264; 1246; 1231; 1197; 1141; 1126; 1059; 914; 813; 679  $\text{cm}^{-1}$ .

**8.5.2.20. 1,1-dimetil-3-(6-klór-2-(2,2,2-trifluoretil)fenil)urea**

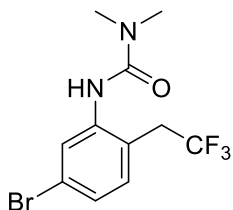
(423) Az általános leírást követve 3 ekv. TFA-at és 1,2 ekv. (265) jodóniumsót mértünk be. Fehér szilárd, 257 mg (0,92 mmol; 92%).  $R_f = 0,41$  (hexán : etil-acetát = 1:1). **OP:** 132-133 °C.  $^1\text{H NMR}$  (250 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,1 (s; 1H); 7,5 (dd;  $J = 7,8$ ; 1,7 Hz; 1H); 7,4 – 7,2 (m; 2H); 3,6 (q;  $J = 11,4$  Hz; 2H); 2,9 (s; 6H).  $^{19}\text{F NMR}$  (235 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  -63,7 (t;  $J = 11,4$  Hz).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (63 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  156,0; 136,8; 133,6; 131,7 (q;  $J = 2,8$  Hz); 129,8; 129,3; 127,5; 126,1 (q;  $J = 277,5$  Hz); 36,2 (2C); 35,0 (q;  $J = 29,1$  Hz). **MS** (EI; 70 eV):  $m/z$  (%): 246(3); 245(26); 225(2); 166(3); 153(5); 138(2); 102(2); 72(100). **HRMS**  $m/z$  számolt:  $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{ClF}_3\text{N}_2\text{ONa}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  303,0488 mért: 303,0492. **IR** (ATR) 1641; 1514; 1451; 1376; 1357; 1249; 1186; 1130; 1096; 1067; 794; 764; 742; 686; 675  $\text{cm}^{-1}$ .

**8.5.2.21. 1,1-dimetil-3-(6-bróm-2-(2,2,2-trifluoretil)fenil)urea**

(424) Az általános leírást követve 3 ekv. TFA-at és 1,2 ekv. (265) jodóniumsót mértünk be. Fehér szilárd, 302 mg (0,93 mmol; 93%).  $R_f = 0,39$  (hexán : etil-acetát = 1:1). **OP:** 120-121 °C.  $^1\text{H NMR}$  (250 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,1 (s; 1H); 7,7 (dd;  $J = 8,0$ ; 1,5 Hz; 1H); 7,4 (d;  $J = 7,7$  Hz; 1H); 7,2 (t;  $J = 7,8$  Hz; 1H); 3,6 (q;  $J = 11,4$  Hz; 2H); 2,9 (s; 6H).  $^{19}\text{F NMR}$  (235 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  -63,6 (t;  $J = 11,4$  Hz).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (63 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  155,9; 138,1; 132,5; 131,9 (q;  $J = 2,9$  Hz); 130,4; 128,0; 126,2 (q;  $J = 277,4$  Hz); 125,1; 36,2 (2C); 35,3 (q;  $J = 29,0$  Hz). **MS** (EI; 70 eV):  $m/z$  (%): 281(2); 279(2); 245(25); 153(6); 72(100). **HRMS**  $m/z$  számolt:  $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{BrF}_3\text{N}_2\text{ONa}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  346,9983 mért: 346,9994. **IR** (ATR) 1641; 1514; 1469; 1447; 1380; 1361; 1249; 1190; 1141; 1093; 1067; 791; 761; 735; 675  $\text{cm}^{-1}$ .

**8.5.2.22. 1,1-dimetil-3-(5-klór-2-(2,2,2-trifluoretil)fenil)urea**

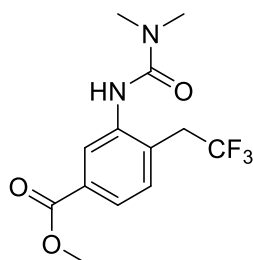
(425) Az általános leírást követve 2 ekv. TFA-at és 1,2 ekv. (265) jodóniumsót mértünk be. Fehér szilárd, 258mg (0,92 mmol; 92%).  $R_f = 0,52$  (hexán : etil-acetát = 1:1). **OP:** 168-169 °C.  $^1\text{H NMR}$  (250 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,1 (s; 1H); 7,4 (d;  $J = 2,3$  Hz; 1H); 7,4 (d;  $J = 8,3$  Hz; 1H); 7,2 (dd;  $J = 8,3$ ; 2,3 Hz; 1H); 3,7 (q;  $J = 11,5$  Hz; 2H); 2,9 (s; 6H).  $^{19}\text{F NMR}$  (235 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  -64,0 (t;  $J = 11,5$  Hz).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (63 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  155,9; 140,7; 132,8; 132,3; 126,3 (q;  $J = 277,8$  Hz); 126,0; 124,3; 124,0 (q;  $J = 3,0$  Hz); 36,2 (2C); 34,2 (q;  $J = 29,0$  Hz). **MS** (EI; 70 eV):  $m/z$  (%): 280(7); 235(7); 166(16); 102(5); 72(100). **HRMS**  $m/z$  számolt:  $\text{C}_{11}\text{H}_{12}\text{ClF}_3\text{N}_2\text{ONa}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  303,0488 mért: 303,0495. **IR** (ATR) 1648; 1521; 1488; 1365; 1354; 1253; 1227; 1205; 1130; 1093; 1070; 861; 824; 798; 757  $\text{cm}^{-1}$ .

**8.5.2.23. 1,1-dimetil-3-(5-bróm-2-(2,2,2-trifluoretil)fenil)urea**

(426) Az általános leírást követve 2 ekv. TFA-at és 1,2 ekv. (265) jodóniumsót mértünk be. Fehér szilárd, 292 mg (0,90 mmol; 90%).  $R_f = 0,47$  (hexán : etil-acetát = 1:1). **OP:** 173-174 °C.  $^1\text{H NMR}$  (250 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,09 (s; 1H); 7,53 (d;  $J = 2,0$  Hz; 1H); 7,35 (dd;  $J = 8,3$ ; 2,0 Hz; 1H); 7,28 (d;  $J = 8,3$  Hz; 1H); 3,67 (q;  $J = 11,5$  Hz; 2H); 2,92 (s; 6H).  $^{19}\text{F NMR}$  (235 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  -63,95 (t;  $J = 11,5$  Hz).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (63 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  155,9; 140,9;

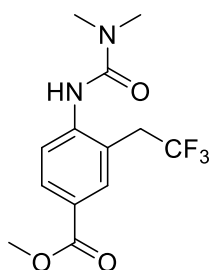
133,1; 129,0; 127,3; 126,2 (d;  $J = 277,6$  Hz); 124,5 (q;  $J = 2,8$  Hz); 120,7; 36,2 (2C); 34,2 (q;  $J = 28,9$  Hz). **MS** (EI; 70 eV):  $m/z$  (%): 326(3); 324(3); 281(5); 279(5); 212(8); 210(8); 153(5); 103(5); 72(100). **HRMS**  $m/z$  számolt:  $C_{11}H_{13}BrF_3N_2O$   $[M+H]^+$  325,0163 mért: 325,0165, **IR** (ATR) 1648; 1518; 1488; 1365; 1354; 1253; 1227; 1205; 1130; 1070; 861; 824; 798; 757; 682  $cm^{-1}$ .

#### 8.5.2.24. Metil-3-(3,3-dimetilureido)-4-(2,2,2-trifluoretil)-benzoát



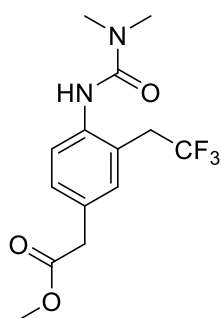
(**427**) Az általános leírást követve 2 ekv. TFA-at és 1,2 ekv. (**265**) jodóniumsót mértünk be. Törtfehér szilárd, 274 mg (0,90 mmol; 90%).  $R_f = 0,19$  (hexán : etil-acetát = 1:1). **OP**: 116-117 °C.  $^1H$  NMR (250 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,2 (s; 1H); 7,9 (s; 1H); 7,7 (d;  $J = 8,0$  Hz; 1H); 7,5 (d;  $J = 8,0$  Hz; 1H); 3,9 (s; 3H); 3,7 (q;  $J = 11,5$  Hz; 2H); 2,9 (s; 6H).  $^{19}F$  NMR (235 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  -63,6 (t;  $J = 11,5$  Hz).  $^{13}C\{^1H\}$  NMR (63 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  165,8; 156,2; 139,7; 131,6; 130,7 (q;  $J = 2,8$  Hz); 129,6; 127,4; 126,3 (q;  $J = 277,7$  Hz); 125,1; 52,3; 36,2(2C) ; 34,7 (q;  $J = 28,8$  Hz). **MS** (EI; 70 eV):  $m/z$  (%): 259(40); 228(100); 200(8); 172(17); 150(32); 145(11); 103(8); 76(11). **HRMS**  $m/z$  számolt:  $C_{13}H_{15}F_3N_2O_3Na$   $[M+Na]^+$  327,0932 mért: 327,0941. **IR** (ATR) 1727; 1645; 1529; 1492; 1439; 1369; 1305; 1260; 1234; 1193; 1122; 1104; 884; 761; 682  $cm^{-1}$ .

#### 8.5.2.25. Metil-4-(3,3-dimetilureido)-3-(2,2,2-trifluoretil)-benzoát



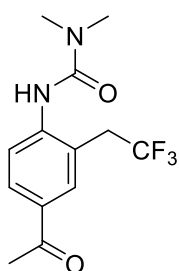
(**428**) Az általános leírást követve 2 ekv. TFA-at és 1,05 ekv. (**265**) jodóniumsót mértünk be. Fehér szilárd, 259 mg (0,85 mmol; 85%).  $R_f = 0,17$  (hexán : etil-acetát = 1:1). **OP**: 154-155 °C.  $^1H$  NMR (250 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,2 (s; 1H); 8,0 (d;  $J = 2,0$  Hz; 1H); 7,9 (dd;  $J = 8,5$ ; 2,1 Hz; 1H); 7,5 (d;  $J = 8,5$  Hz; 1H); 4,7 – 3,5 (m; 5H); 2,9 (s; 6H).  $^{19}F$  NMR (235 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  -63,9 (t;  $J = 11,4$  Hz).  $^{13}C\{^1H\}$  NMR (63 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  165,7; 155,6; 144,0; 132,7; 128,6; 126,8 (q;  $J = 319,2$  Hz); 125,1; 124,7; 123,9 (q;  $J = 2,9$  Hz); 52,1; 36,3 (2C); 34,4 (q;  $J = 28,8$  Hz). **MS** (EI; 70 eV):  $m/z$  (%): 259(26); 228(100); 200(3); 172(13); 150(32); 145(12); 103(8); 76(12). **HRMS**  $m/z$  számolt:  $C_{13}H_{16}F_3N_2O_3$   $[M+H]^+$  305,1113 mért: 305,1108. **IR** (ATR) 1727; 1637; 1518; 1499; 1294; 1275; 1246; 1193; 1134; 1111; 1067; 835; 768; 753; 656  $cm^{-1}$ .

#### 8.5.2.26. Metil-2-(4-(3,3-dimetilureido)-3-(2,2,2-trifluoretil)fenil)-acetát

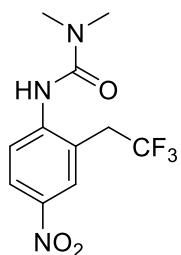


(**429**) Az általános leírást követve 2 ekv. TFA-at és 1,05 ekv. (**265**) jodóniumsót mértünk be. Fehér szilárd, 259 mg (0,81 mmol; 81%).  $R_f = 0,12$  (hexán : etil-acetát = 1:1), **OP**: 105-106 °C.  $^1H$  NMR (250 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,0 (s; 1H); 7,6 – 6,9 (m; 3H); 3,9 – 3,5 (m; 7H); 2,9 (s; 6H).  $^{19}F$  NMR (235 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  -63,7 (t;  $J = 11,6$  Hz),  $^{13}C\{^1H\}$  NMR (63 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  171,6; 156,4; 137,9; 132,0; 130,9; 129,2; 126,5 (q;  $J = 277,4$  Hz); 125,9 (q;  $J = 2,8$  Hz); 51,7; 36,2 (2C); 34,7 (q;  $J = 28,6$  Hz). **MS** (EI; 70 eV):  $m/z$  (%): 273(22); 214(100); 194(3); 145(5); 116(7); 91(5); 76(3). **HRMS**  $m/z$  számolt:  $C_{14}H_{18}F_3N_2O_3$   $[M+H]^+$  319,1270 mért: 319,1266. **IR** (ATR) 1742; 1637; 1521; 1503; 1380; 1275; 1253; 1219; 1193; 1137; 1067; 1022; 906; 832; 817  $cm^{-1}$ .

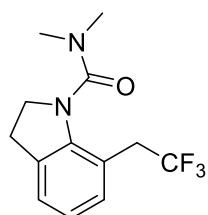
#### 8.5.2.27. 1,1-dimetil-3-(4-acetil-2-(2,2,2-trifluoretil)fenil)urea



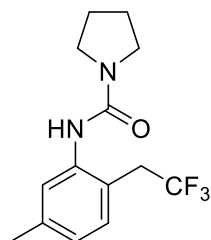
(**430**) Az általános leírást követve 2 ekv. TFA-at és 1,05 ekv. (**265**) jodóniumsót mértünk be. Fehér szilárd, 244 mg (0,85 mmol; 85%).  $R_f = 0,14$  (hexán : etil-acetát = 1:1). **OP**: 123-124 °C.  $^1H$  NMR (250 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,1 (s; 1H); 8,1 – 7,7 (m; 2H); 7,5 (d;  $J = 8,3$  Hz; 1H); 3,8 (q;  $J = 11,5$  Hz; 2H); 2,9 (s; 6H); 2,5 (s; 3H).  $^{19}F$  NMR (235 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  -63,9 (t;  $J = 11,5$  Hz).  $^{13}C\{^1H\}$  NMR (63 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  196,6; 155,6; 143,9; 132,3; 131,7; 128,8; 126,4 (q;  $J = 277,8$  Hz); 124,8; 123,7 (q;  $J = 3,0$  Hz); 36,3 (2C); 34,6 (q;  $J = 28,8$  Hz); 26,5. **MS** (EI; 70 eV):  $m/z$  (%): 243(23); 228(100); 172(17); 150(35); 145(12); 103(7); 76(10). **HRMS**  $m/z$  számolt:  $C_{13}H_{16}F_3N_2O_2$   $[M+H]^+$  289,1164 mért: 289,1165. **IR** (ATR) 1686; 1641; 1495; 1354; 1234; 1193; 1141; 1122; 1093; 1059; 1026; 902; 828; 753; 660  $cm^{-1}$ .

**8.5.2.28. 1,1-dimetil-3-(4-nitro-2-(2,2,2-trifluoretil)fenil)urea**

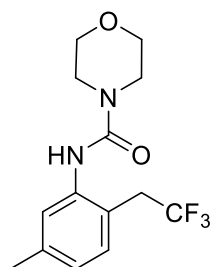
(**431**) Az általános leírást követve 2 ekv. TFA-at és 1,05 ekv. (**265**) jodóniumsót mértünk be. Fehér szilárd, 229 mg (0,79 mmol; 79%).  $R_f = 0,15$  (hexán : etil-acetát = 1:1). **OP**: 118-119 °C.  $^1\text{H NMR}$  (250 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,3 (s; 1H); 8,3 (d;  $J = 2,9$  Hz; 1H); 8,2 (dd;  $J = 9,1$ ; 2,8 Hz; 1H); 7,7 (d;  $J = 9,0$  Hz; 1H); 4,0 (q;  $J = 11,4$  Hz; 2H); 3,0 (s; 6H).  $^{19}\text{F NMR}$  (235 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  -64,0 (t;  $J = 11,3$  Hz).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (63 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  155,2; 146,2; 142,3; 127,2; 126,2 (q;  $J = 277,9$  Hz); 124,3; 123,9; 123,3 (q;  $J = 3,0$  Hz); 36,3 (2C); 34,2 (q;  $J = 29,0$  Hz). **MS** (EI; 70 eV):  $m/z$  (%): 246(68); 231(2); 128(3); 119(100); 103(24); 91(75); 77(26). **HRMS**  $m/z$  számolt:  $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{F}_3\text{N}_3\text{O}_3$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  292,0909 mért: 292,0911. **IR** (ATR) 1648; 1618; 1495; 1346; 1287; 1249; 1178; 1137; 1104; 1067; 943; 914; 835; 750; 660  $\text{cm}^{-1}$ .

**8.5.2.29. N,N-dimetil-7-(2,2,2-trifluoretil)indolin-1-karboxamid**

(**432**) Az általános leírást követve 2 ekv. TFA-at és 1,2 ekv. (**265**) jodóniumsót mértünk be. Fehér szilárd, 253 mg (0,93 mmol; 93%).  $R_f = 0,45$  (hexán : acetón = 1:1). **OP**: 95-96 °C.  $^1\text{H NMR}$  (250 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,2 (d;  $J = 7,1$  Hz; 1H); 7,1 (d;  $J = 7,6$  Hz; 1H); 7,0 (t;  $J = 7,4$  Hz; 1H); 3,9 (t;  $J = 8,1$  Hz; 2H); 3,6 (q;  $J = 11,9$  Hz; 2H); 3,0 (t;  $J = 8,1$  Hz; 2H); 2,9 (s; 6H).  $^{19}\text{F NMR}$  (235 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  -63,5 (t;  $J = 11,8$  Hz).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (63 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  160,0; 144,7; 134,5; 130,0; 126,7 (d;  $J = 277,6$  Hz); 124,4; 123,2; 118,8 (q;  $J = 3,0$  Hz); 52,1; 37,1 (2C); 36,2 (q;  $J = 28,9$  Hz); 29,6. **MS** (EI; 70 eV):  $m/z$ : 272(13); 200(1); 180(2); 130(6); 103(2); 72(100). **HRMS**  $m/z$  számolt:  $\text{C}_{13}\text{H}_{16}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  273,1215 mért: 273,1215. **IR** (ATR) 1648; 1458; 1372; 1357; 1257; 1242; 1208; 1193; 1126; 1096; 1059; 1003; 977; 761; 671  $\text{cm}^{-1}$ .

**8.5.2.30. N-(5-metil-2-(2,2,2-trifluoretil)fenil)pirrolidin-1-karboxamid**

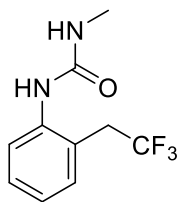
(**433**) Az általános leírást követve 2 ekv. TFA-at és 1,2 ekv. (**265**) jodóniumsót mértünk be. Törtfehér szilárd, 272 mg (0,95 mmol; 95%).  $R_f = 0,29$  (hexán : etil-acetát = 1:2). **OP**: 166-167 °C.  $^1\text{H NMR}$  (250 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,7 (s; 1H); 7,2 (d;  $J = 7,8$  Hz; 1H); 7,2 (s; 1H); 7,0 (d;  $J = 7,8$  Hz; 1H); 3,6 (q;  $J = 11,7$  Hz; 2H); 3,4 – 3,3 (m; 4H); 2,3 (s; 3H); 1,9 – 1,8 (m; 4H).  $^{19}\text{F NMR}$  (235 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  -63,9 (t;  $J = 11,6$  Hz).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (63 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  154,4; 138,6; 137,5; 131,0; 127,4; 126,6 (d;  $J = 277,2$  Hz); 125,4; 122,4 (q;  $J = 2,9$  Hz); 45,6 (2C); 34,4 (q;  $J = 28,8$  Hz); 25,1 (2C); 20,6. **MS** (EI; 70 eV):  $m/z$  (%): 286 (16); 267(2); 215(13); 203(6); 146(33); 123(3); 98(100); 70(11); 55(62). **HRMS**  $m/z$  számolt:  $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  287,1371 mért: 287,1373. **IR** (ATR) 1645; 1529; 1499; 1413; 1361; 1279; 1253; 1242; 1205; 1126; 1070; 824; 802; 757; 656  $\text{cm}^{-1}$ .

**8.5.2.31. N-(5-metil-2-(2,2,2-trifluoretil)fenil)morpholin-4-karboxamid**

(**434**) Az általános leírást követve 2 ekv. TFA-at és 1,2 ekv. (**265**) jodóniumsót mértünk be. Fehér szilárd, 262 mg (0,87 mmol; 87%).  $R_f = 0,28$  (hexán : etil-acetát = 1:1). **OP**: 148-149 °C.  $^1\text{H NMR}$  (250 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  8,2 (s; 1H); 7,2 (d;  $J = 7,7$  Hz; 1H); 7,1 (s; 1H); 7,0 (d;  $J = 7,8$  Hz; 1H); 3,7 – 3,5 (m; 6H); 3,5 – 3,4 (m; 4H); 2,3 (s; 3H).  $^{19}\text{F NMR}$  (235 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  -64,0 (t;  $J = 11,5$  Hz).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (63 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  155,9; 138,5; 137,7; 131,0; 127,7; 126,5 (q;  $J = 277,2$  Hz); 125,8; 122,9 (q;  $J = 2,9$  Hz); 66,0 (2C); 44,3 (2C); 34,4 (q;  $J = 28,8$  Hz); 20,6. **MS** (EI; 70 eV):  $m/z$  (%): 302(11); 215(13); 196(7); 168(5); 146(43); 123(9); 114(100); 91(12); 70(79); 57(35). **HRMS**  $m/z$  számolt:  $\text{C}_{14}\text{H}_{18}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  303,1320 mért: 303,1323. **IR** (ATR) 1630; 1507; 1380; 1365; 1253; 1201; 1137; 1119; 1067; 999; 895; 865; 828; 798; 764  $\text{cm}^{-1}$ .

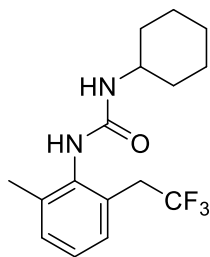


## 8.5.2.32. 1-metil-3-(2-(2,2,2-trifluoretil)fenil)urea



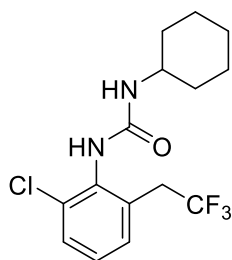
(435) Az általános leírást követve 2 ekv. TFA-at és 1,05 ekv. (265) jodóniumsót mértünk be. Fehér szilárd, 139 mg (0,60 mmol; 60%).  $R_f = 0,22$  (hexán : etil-acetát = 1:1). **OP:** 204-205 °C.  $^1\text{H NMR}$  (250 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,9 (s; 1H); 7,8 (d;  $J = 7,8$  Hz; 1H); 7,4 – 7,2 (m; 2H); 7,0 (t;  $J = 7,0$  Hz; 1H); 6,3 (d;  $J = 4,6$  Hz; 1H); 3,6 (q;  $J = 11,4$  Hz; 2H); 2,6 (d;  $J = 4,6$  Hz; 3H).  $^{19}\text{F NMR}$  (235 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  -64,4 (t;  $J = 11,4$  Hz).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (63 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  156,1; 139,0; 131,6; 128,5; 126,4 (q;  $J = 277,6$  Hz); 123,0; 122,7; 120,8; 34,2 (q;  $J = 28,8$  Hz); 26,2. **MS** (EI; 70 eV):  $m/z$  (%): 232(8); 201(5); 175(53); 155(6); 132(23); 106(100); 77(15); 58(26). **HRMS**  $m/z$  számolt:  $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  233,0902 mért: 233,0909. **IR** (ATR) 1645; 1611; 1585; 1536; 1454; 1361; 1298; 1249; 1190; 1141; 1108; 1067; 753; 712; 656  $\text{cm}^{-1}$ .

## 8.5.2.33. 1-Ciklohexil-3-(6-metil-2-(2,2,2-trifluoretil)fenil)urea



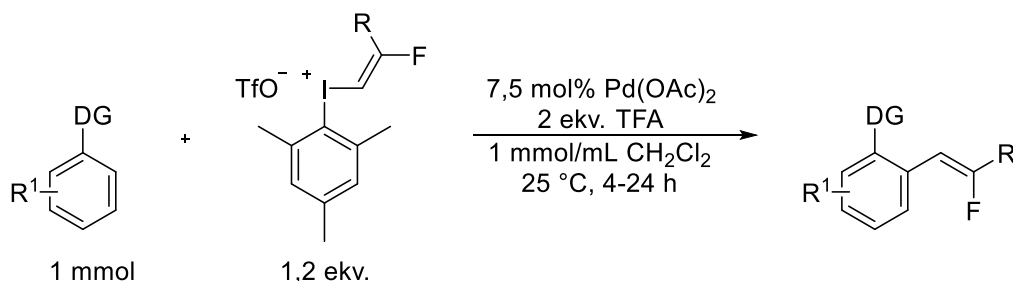
(436) Az általános leírást követve 2 ekv. TFA-at és 1,2 ekv. (265) jodóniumsót mértünk be. Fehér szilárd, 259 mg (0,83 mmol; 83%).  $R_f = 0,51$  (hexán : etil-acetát = 1:1). **OP:** 188-189 °C.  $^1\text{H NMR}$  (250 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,4 (s; 1H); 7,3 – 7,0 (m; 3H); 6,1 (d;  $J = 7,5$  Hz; 1H); 3,6 (q;  $J = 11,6$  Hz; 2H); 3,5 – 3,4 (m; 1H); 2,2 (s; 3H); 1,9 – 1,7 (m; 2H); 1,7 – 1,6 (m; 2H); 1,6 – 1,5 (m; 1H); 1,3 – 1,1 (m; 5H).  $^{19}\text{F NMR}$  (235 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  -64,1 (t;  $J = 11,5$  Hz).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (63 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  155,3; 137,1; 136,6; 130,11; 128,6; 128,3 (q;  $J = 2,8$  Hz); 127,2 (d;  $J = 371,8$  Hz); 125,8; 48,0; 34,9 (q;  $J = 28,7$  Hz); 33,1 (2C); 25,3; 24,4 (2C); 18,3. **MS** (EI; 70 eV):  $m/z$  (%): 314(1); 214(1); 189(100); 169(5); 148(5); 120(31); 106(2); 83(6); 55(21). **HRMS**  $m/z$  számolt:  $\text{C}_{16}\text{H}_{22}\text{F}_3\text{N}_2\text{O}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  315,1684 mért: 315,1669. **IR** (ATR) 1633; 1596; 1574; 1521; 1361; 1275; 1253; 1219; 1134; 1104; 1078; 787; 742; 686; 664  $\text{cm}^{-1}$ .

## 8.5.2.34. 1-Ciklohexil-3-(6-klór-2-(2,2,2-trifluoretil)fenil)urea



(437) Az általános leírást követve 2 ekv. TFA-at és 1,2 ekv. (265) jodóniumsót mértünk be. Fehér szilárd, 308 mg (0,92 mmol; 92%).  $R_f = 0,22$  (hexán : etil-acetát = 1:1). **OP:** 200-201 °C.  $^1\text{H NMR}$  (250 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  7,7 (s; 1H); 7,5 (dd;  $J = 7,8$ ; 1,6 Hz; 1H); 7,4 (d;  $J = 7,5$  Hz; 1H); 7,3 (t;  $J = 7,8$  Hz; 1H); 6,3 (d;  $J = 8,0$  Hz; 1H); 3,6 (q;  $J = 11,4$  Hz; 2H); 3,5 – 3,4 (m; 1H); 1,9 – 1,7 (m; 2H); 1,7 – 1,6 (m; 2H); 1,6 – 1,5 (m; 1H); 1,4 – 1,1 (m; 5H).  $^{19}\text{F NMR}$  (235 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  -64,0 (t;  $J = 11,4$  Hz).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (63 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  154,8; 135,9; 132,5; 130,9 (q;  $J = 2,9$  Hz); 129,9; 129,3; 127,1; 126,1 (d;  $J = 277,3$  Hz); 48,0; 35,2 (q;  $J = 29,0$  Hz); 32,9 (2C); 25,2; 24,3 (2C). **MS** (EI; 70 eV):  $m/z$  (%): 299(4); 235(6); 211(29); 209(100); 1828(5); 166(15); 140(25); 102(6); 83(9); 56(28). **HRMS**  $m/z$  számolt:  $\text{C}_{15}\text{H}_{18}\text{ClF}_3\text{N}_2\text{ONa}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  357,0957 mért: 357,0949. **IR** (ATR) 1641; 1581; 1559; 1514; 1365; 1279; 1260; 1234; 1137; 1093; 1067; 787; 772; 716; 690  $\text{cm}^{-1}$ .

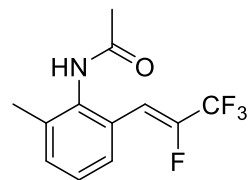
## 8.5.3. Orto-(Z)-2,3,3,3-tetrafluorprop-1-en-1-il aromások előállítása és jellemzése



Egy 4 mL-es csavaros kupakkal zárható üvegcsébe bemértünk *palládium(II)*-acetátot (0,075 mmol, 7,5 mol%, 16,8 mg), az *aromás vegyületet* (1 mmol) és *mezitil-(fluoralkenil)jodónium-trifluormetánszulfonát* sót (1,2 ekv). Az üvegcsét keverőmaggal láttuk el majd 1 mL *diklórmetán* vagy *1,2-diklóretán* oldószert adtunk hozzá, és ezt követően bemértük a *trifluorecetsavat* (2 ekv. 2 mmol, 155  $\mu\text{L}$ ). Az üvegcsét kupakkal lezártuk, majd az oldatot 4-24 órán át kevertettük 25-75 °C-

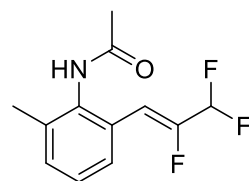
on. Ezt követően az oldatot 25 mL etil-acetáttal választótölcsérbe mostuk, majd  $2 \times 10$  mL cc.  $\text{NaHCO}_3$  oldattal és 10 mL cc.  $\text{NaCl}$  oldattal extraháltuk. A szerves fázist kihevített és elporított  $\text{MgSO}_4$  hozzáadásával szárítottuk és Celite-re pároltuk. A nyersterméket normálfázisú oszlopkromatográfiás tisztításnak vetettük alá (szilikagél állófázis, hexán : etil-acetát eluens), a tiszta terméket tartalmazó frakciókat egyesítettük és bepároltuk. A végterméket szobahőmérsékleten nagyvákuumban szárítottuk.

#### 8.5.3.1. (Z)-N-(2-metil-6-(2,3,3,3-tetrafluorprop-1-en-1-il)fenil)acetamid



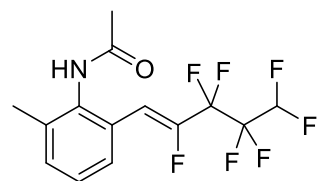
(439) Az általános leírást követve diklórmetán oldószerben 4 órán keresztül 25 °C-on kevertettük. Fehér szilárd, 240 mg (0,94 mmol; 94%).  $R_f = 0,37$  (hexán : etil-acetát = 1:1).  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, 25 °C, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 9,55 (1H, br, s, NH); 7,56 (1H, d,  $J = 7,9$  Hz, H3'); 7,36 (1H, d,  $J = 7,9$  Hz, H5'); 7,29 (1H, t,  $J = 7,9$  Hz, H4'); 6,71 (1H, d,  $^3J_{H,F} = 38,1$  Hz, H3); 2,19 (3H, s, C6'-CH<sub>3</sub>); 2,07 (3H, s, NH-CO-CH<sub>3</sub>).  $^{19}\text{F NMR}$  (376 MHz, 25 °C, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): -135,2 (dq,  $^3J_{F,H} = 37,0$  Hz,  $^3J_{F,F} = 11,5$  Hz, C2-F); -70,9 (d,  $^3J_{F,F} = 11,5$  Hz, C1-F<sub>3</sub>).  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz, 25 °C, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 168,4 (NH-CO-CH<sub>3</sub>); 143,3 (dq,  $^1J_{C,F} = 262,8$  Hz,  $^2J_{C,F} = 37,5$  Hz, C2); 136,1 (C6'); 135,5 (C1'); 131,9 (C5'); 127,0 (d,  $J = 10,7$  Hz, C3'); 126,8 (C4'); 126,3 (d,  $^3J_{C,F} = 3,8$  Hz, C2'); 118,7 (qd,  $^1J_{C,F} = 268,7$  Hz,  $^2J_{C,F} = 44,3$  Hz, C1); 109,3 (q,  $^3J_{C,F} = 4,0$  Hz, C3); 22,5 (NH-CO-CH<sub>3</sub>); 18,1 (C6'-CH<sub>3</sub>).

#### 8.5.3.2. (Z)-N-(2-metil-6-(2,3,3-trifluorprop-1-en-1-il)fenil)acetamid



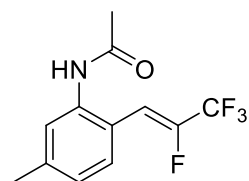
(440) Az általános leírást követve 1,2-diklórmetán oldószerben 6 órán keresztül 75 °C-on kevertettük. Fehér szilárd, 185 mg (0,76 mmol; 76%).  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, 25 °C, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 9,45 (1H, s, NH); 7,58 (1H, d,  $J = 7,5$  Hz, H3'); 7,28 (1H, d,  $J = 7,5$  Hz, H5'); 7,26 (1H, t,  $J = 7,5$  Hz, H4'); 6,81 (1H, td,  $^2J_{H,F} = 51,8$  Hz,  $^3J_{H,F} = 13,9$  Hz, H1); 6,48 (1H, dt,  $^3J_{H,F} = 39,0$  Hz,  $^4J_{H,F} = 1,5$  Hz, H3); 2,16 (3H, s, C6'-CH<sub>3</sub>); 2,08 (3H, s, NH-CO-CH<sub>3</sub>).  $^{19}\text{F NMR}$  (376 MHz, 25 °C, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): -135,2 (dtd,  $^3J_{F,H} = 39,0$  Hz,  $^3J_{F,F} = 20,0$  Hz,  $^3J_{F,H} = 13,9$  Hz, C2-F); -121,9 (ddd,  $^2J_{F,H} = 51,8$  Hz,  $^3J_{F,F} = 20,0$  Hz,  $^4J_{F,H} = 1,5$  Hz, C1-F<sub>2</sub>).  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz, 25 °C, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 168,4 (NH-CO-CH<sub>3</sub>); 149,0 (dt,  $^1J_{C,F} = 265,0$  Hz,  $^3J_{C,F} = 20,0$  Hz, C2); 136,1 (C6'); 135,3 (C1'); 131,1 (C5'); 127,9 (d,  $^3J_{C,F} = 3,4$  Hz, C2'); 126,9 (d,  $J = 11,9$  Hz, C3'); 126,8 (C4'); 110,9 (td,  $^1J_{C,F} = 238,0$  Hz,  $^2J_{C,F} = 35,0$  Hz, C1); 109,4 (t,  $^3J_{C,F} = 7,3$  Hz, C3); 22,6 (NH-CO-CH<sub>3</sub>); 18,0 (C6'-CH<sub>3</sub>).

#### 8.5.3.3. (Z)-N-(2-(2,3,3,4,4,5,5-heptafluorpent-1-en-1-il)-6-metilfenil)acetamid



(441) Az általános leírást követve 1,2-diklórmetán oldószerben 5 órán keresztül 75 °C-on kevertettük. Fehér szilárd, 325 mg (0,95 mmol, 95%).  $R_f = 0,20$  (hexán : etil-acetát = 2:1).  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, 25 °C, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 9,60 (1H, s); 7,56 (1H, d,  $J = 7,7$  Hz); 7,36 (1H, d,  $J = 7,7$  Hz); 7,28 (1H, t,  $J = 7,7$  Hz); 7,06 (1H, tt,  $J = 49,8, 5,5$  Hz); 6,64 (1H, d,  $J = 38,2$  Hz); 2,19 (3H, s); 2,05 (3H, s).  $^{19}\text{F NMR}$  (376 MHz, 25 °C, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): -138,2; -130,0 (2CF<sub>2</sub>); -117,9.  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz, 25 °C, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 168,5, 144,3 (dt,  $J = 266,5, 28,3$  Hz); 136,1; 135,4; 131,8; 127,1; 126,9 (2C); 120,0 – 100,0 (2CF<sub>2</sub>); 111,2; 108,5 (tt,  $J = 261,0; 25,6$  Hz); 22,4; 18,1.

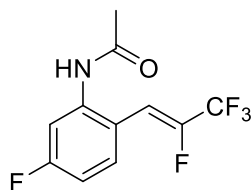
#### 8.5.3.4. (Z)-N-(5-metil-2-(2,3,3,3-tetrafluorprop-1-en-1-il)fenil)acetamid



(442) Az általános leírást követve diklórmetán oldószerben 5 órán keresztül 40 °C-on kevertettük. Fehér szilárd, 253 mg (0,97 mmol, 97%).  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, 25 °C, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 9,74 (1H, s), 7,59 (1H, d,  $J = 8,0$  Hz); 7,30 (1H, s); 7,10 (1H, d,  $J = 8,0$  Hz); 6,75 (1H, d,  $J = 37,1$  Hz); 2,32 (3H, s); 2,07 (3H, s).  $^{19}\text{F NMR}$  (376 MHz, 25 °C, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): -70,7 (d,  $J = 9,0$  Hz); -136,2 (dq,  $J = 37,1, 9,0$  Hz).  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz, 25 °C, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 168,7; 142,9 (dq,  $J$

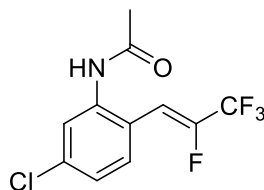
=264,0, 38,5 Hz); 140,2; 136,6; 129,5; 129,4, 126,4 (d,  $J = 9,0$  Hz); 120,2; 118,8 (qd,  $J = 269,6$ , 42,4 Hz); 108,7; 23,2; 20,9.

#### 8.5.3.5. (Z)-N-(5-fluor-2-(2,3,3,3-tetrafluorprop-1-en-1-il)fenil)acetamid



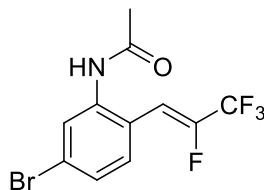
(443) Az általános leírást követve diklórmetán oldószerben 5 órán keresztül 40 °C-on kevertettük. Fehér szilárd, 212 mg (0,80 mmol, 80%).  $R_f = 0,38$  (hexán : etil-acetát = 1:1).  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, 25 °C, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 9,9 (1H, s); 7,71 (1H, dd,  $J = 8,8$ , 6,1 Hz); 7,51 (1H, dd,  $J = 11,3$ , 2,7 Hz); 7,12 (1H, td,  $J = 8,8$ , 2,7 Hz), 6,88 (1H, d,  $J = 36,1$  Hz); 2,10 (3H, s).  $^{19}\text{F NMR}$  (376 MHz, 25 °C, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): -70,8 (d,  $J = 12,2$  Hz); -109,6; -135,9 (dq,  $J = 36,1$ , 12,2 Hz).  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz, 25 °C, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 168,9; 162,3 (d,  $J = 246,0$  Hz); 143,3 (dq,  $J = 263,1$ , 37,3 Hz); 138,7; 131,6 (dd,  $J = 11,0$ , 9,0 Hz); 119,0 (qd,  $J = 265,4$ , 42,6 Hz); 118,2; 112,2 (d,  $J = 31,8$  Hz); 111,9 (d,  $J = 31,8$  Hz); 108,2; 23,5.

#### 8.5.3.6. (Z)-N-(5-klór-2-(2,3,3,3-tetrafluorprop-1-en-1-il)fenil)acetamid



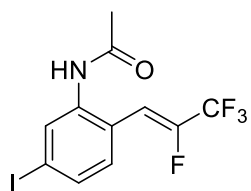
(444) Az általános leírást követve diklórmetán oldószerben 5 órán keresztül 40 °C-on kevertettük. Fehér szilárd, 248 mg (0,88 mmol, 88%).  $R_f = 0,38$  (hexán : etil-acetát = 1:1).  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, 25 °C, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 9,90 (1H, s); 7,65 – 7,72 (2H, m); 7,33 (1H, d,  $J = 8,0$  Hz); 6,87 (1H, d,  $J = 36,5$  Hz); 2,09 (3H, s).  $^{19}\text{F NMR}$  (376 MHz, 25 °C, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): -70,8 (d,  $J = 12,1$  Hz); -134,5 (dq,  $J = 36,5$ , 12,1 Hz).  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz, 25 °C, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 168,9; 143,7 (dq,  $J = 263,8$ , 38,7 Hz); 138,0; 134,2; 131,2 (d,  $J = 9,8$  Hz); 125,1; 124,9; 120,9; 118,7 (qd,  $J = 269,9$ , 42,3 Hz); 108,2; 23,4.

#### 8.5.3.7. (Z)-N-(5-bróm-2-(2,3,3,3-tetrafluorprop-1-en-1-il)fenil)acetamid



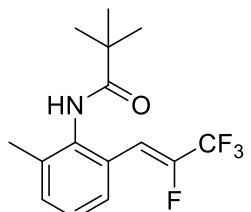
(445) Az általános leírást követve diklórmetán oldószerben 6 órán keresztül 40 °C-on kevertettük. Fehér szilárd, 299 mg (0,92 mmol, 92%).  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, 25 °C, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 9,87 (1H, s); 7,81 (1H, d,  $J = 1,5$  Hz); 7,60 (1H, d,  $J = 8,0$  Hz); 7,46 (1H, dd,  $J = 8,0$ , 1,5 Hz); 6,84 (1H, d,  $J = 35,0$  Hz); 2,09 (3H, s).  $^{19}\text{F NMR}$  (376 MHz, 25 °C, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): -70,8 (d,  $J = 9,5$  Hz); -134,2 (dq,  $J = 35,0$ , 9,5 Hz).  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz, 25 °C, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 169,1; 143,8 (dq,  $J = 250,0$ , 37,2 Hz); 138,1; 131,4 (d,  $J = 8,5$  Hz); 128,1; 128,0; 122,8; 121,5; 118,7 (qd,  $J = 270,0$ , 45,1 Hz); 108,3; 23,4.

#### 8.5.3.8. (Z)-N-(5-jód-2-(2,3,3,3-tetrafluorprop-1-en-1-il)fenil)acetamid

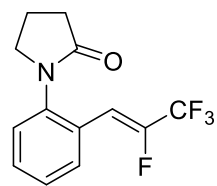


(446) Az általános leírást követve diklórmetán oldószerben 5 órán keresztül 40 °C-on kevertettük. Fehér szilárd, 327 mg (0,88 mmol, 88%).  $R_f = 0,37$  (hexán : etil-acetát = 2:1).  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, 25 °C, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 9,80 (1H, s); 7,96 (1H, s); 7,62 (1H, d,  $J = 8,1$  Hz); 7,43 (1H, d,  $J = 8,1$  Hz); 6,82 (1H, d,  $J = 36,7$  Hz); 2,07 (3H, s).  $^{19}\text{F NMR}$  (376 MHz, 25 °C, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): -70,8 (d,  $J = 12,5$  Hz); -134,3 (dq,  $J = 36,7$ , 12,5 Hz).  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz, 25 °C, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 168,9; 143,6 (dq,  $J = 266,7$ , 37,0 Hz); 137,8; 133,9 (2C); 131,2 (d,  $J = 10,0$  Hz); 121,9, 118,7 (qd,  $J = 270,2$ , 39,8 Hz); 108,5; 96,3; 23,4.

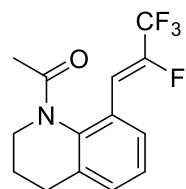
#### 8.5.3.9. (Z)-N-(2-metil-6-(2,3,3,3-tetrafluorprop-1-en-1-il)fenil)pivalamid



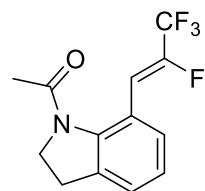
(452) Az általános leírást követve 1,2-diklórétán oldószerben 7 órán keresztül 75 °C-on kevertettük. Fehér szilárd, 218 mg (0,72 mmol, 72%).  $R_f = 0,20$  (hexán : etil-acetát = 10:1).  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, 25 °C, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 9,15 (1H, s); 7,57 (1H, d,  $J = 7,8$  Hz); 7,37 (1H, d,  $J = 7,8$  Hz); 7,30 (1H, t,  $J = 7,8$  Hz); 6,61 (1H, d,  $J = 37,1$  Hz); 2,16 (3H, s); 1,25 (9H, s).  $^{19}\text{F NMR}$  (376 MHz, 25 °C, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): -70,7 (d,  $J = 12,0$  Hz); -138,0 (dq,  $J = 37,0$ , 12,0 Hz).  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz, 25 °C, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 176,6; 143,2 (dq,  $J = 258,0$ , 40,0 Hz); 136,7 (2C); 135,8; 131,9; 126,9; 126,8; 118,7 (qd,  $J = 270,0$ , 40,7 Hz); 109,1; 38,8; 27,1 (3C); 17,7.

**8.5.3.10. (Z)-1-(2-(2,3,3,3-tetrafluorprop-1-en-1-il)fenil)pirrolidin-2-on**

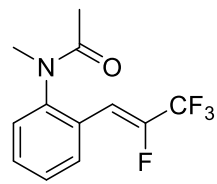
(453) Az általános leírást követve diklórmetán oldószerben 4 órán keresztül 25 °C-on kevertettük. Fehér szilárd, 244 mg (0,89 mmol, 89%).  $R_f = 0,21$  (hexán : etil-acetát = 1:1).  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, 25 °C, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 7,74 (1H, d,  $J = 8,0$  Hz); 7,52 (1H, t,  $J = 8,0$  Hz); 7,40 – 7,45 (2H, m); 6,63 (1H, d,  $J = 36,8$  Hz); 3,77 (2H, t,  $J = 6,9$  Hz); 2,44 (2H, t,  $J = 7,0$  Hz); 2,12 (2H, m).  $^{19}\text{F NMR}$  (376 MHz, 25 °C, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): -135,1 (dq,  $J = 37,1, 11,8$  Hz); -71,0 (d,  $J = 11,8$  Hz).  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz, 25 °C, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 173,8; 143,3 (dq,  $J = 257,9, 34,3$  Hz); 138,3; 130,6; 129,8 (d,  $J = 9,0$  Hz); 1127,2; 126,1; 123,7; 118,8 (qd,  $J = 229,2, 42,1$  Hz); 109,4; 50,1; 30,8; 18,5.

**8.5.3.11. (Z)-1-(8-(2,3,3,3-tetrafluorprop-1-en-1-il)-3,4-dihidrokinolin-1(2H)-il)etan-1-on**

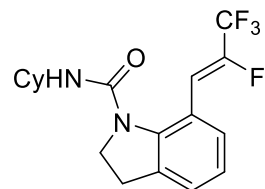
(454) Az általános leírást követve 1,2-diklórétán oldószerben 6 órán keresztül 75 °C-on kevertettük. Fehér szilárd, 247 mg (0,86 mmol, 86%).  $R_f = 0,12$  (hexán : etil-acetát = 4:1). A termék GC-MS vizsgálat alapján egységes. A pontos szerkezetmeghatározáshoz szükséges NMR vizsgálat folyamatban van.

**8.5.3.12. (Z)-1-(7-(2,3,3,3-tetrafluorprop-1-en-1-il)indolin-1-il)etan-1-on**

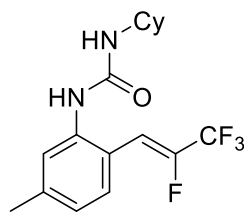
(455) Az általános leírást követve diklórmetán oldószerben 6 órán keresztül 75 °C-on kevertettük. Fehér szilárd, 192 mg (0,70 mmol, 70%).  $R_f = 0,38$  (hexán : etil-acetát = 1:1).  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, 25 °C, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 7,42 (1H, d,  $J = 7,7$  Hz); 7,36 (1H, d,  $J = 7,7$  Hz); 7,17 (1H, t,  $J = 7,7$  Hz); 6,83 (1H, d,  $J = 35,5$  Hz); 4,11 (2H, t,  $J = 7,0$  Hz); 3,09 (2H, t,  $J = 7,0$  Hz); 2,23 (3H, s).  $^{19}\text{F NMR}$  (376 MHz, 25 °C, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): -70,7 (d,  $J = 11,0$  Hz); -138,0 (dq,  $J = 35,5, 11,0$  Hz).  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz, 25 °C, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 168,5; 141,3 (dq,  $J = 262,2, 33,4$  Hz); 141,1; 135,8; 127,8 (d,  $J = 10,0$  Hz); 126,1; 124,9; 119,0 (qd,  $J = 269,8, 37,2$  Hz); 118,4; 112,0; 50,4; 28,7; 23,8.

**8.5.3.13. (Z)-N-metil-N-(2-(2,3,3,3-tetrafluorprop-1-en-1-il)fenil)acetamid**

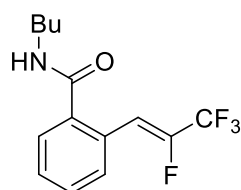
(456) Az általános leírást követve diklórmetán oldószerben 7 órán keresztül 75 °C-on kevertettük. Halvány sárga szilárd, 180 mg (0,69 mmol, 69%).  $R_f = 0,29$  (hexán : etil-acetát = 2:1).  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, 25 °C, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 7,80 (1H, d,  $J = 7,8$  Hz); 7,57 (1H, t,  $J = 7,8$  Hz); 7,51 (1H, t,  $J = 7,8$  Hz); 7,47 (1H, d,  $J = 7,8$  Hz); 6,67 (1H, d,  $J = 37,0$  Hz); 3,07 (3H, s); 1,64 (3H, s).  $^{19}\text{F NMR}$  (376 MHz, 25 °C, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): -71,0 (d,  $J = 10,7$  Hz); -132,6 (qd,  $J = 34,8, 10,7$  Hz).  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz, 25 °C, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 169,4; 144,8 (dq,  $J = 263,1, 38,9$  Hz); 143,0; 131,7; 130,5; 129,0; 128,8; 126,7; 118,6 (qd,  $J = 274,2, 41,7$  Hz); 107,9; 36,3; 21,9.

**8.5.3.14. (Z)-N-ciklohexil-7-(2,3,3,3-tetrafluorprop-1-en-1-il)indolin-1-karboxamid**

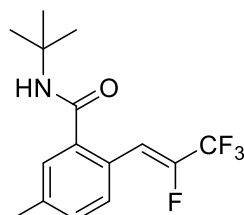
(458) Az általános leírást követve diklórmetán oldószerben 6 órán keresztül 40 °C-on kevertettük. Fehér szilárd, 321 mg (0,90 mmol, 90%).  $R_f = 0,16$  (hexán : etil-acetát = 4:1).  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, 25 °C, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 7,36 (1H, d,  $J = 8,0$  Hz); 7,26 (1H, d,  $J = 8,0$  Hz); 7,02 (1H, t,  $J = 8,0$  Hz); 6,85 (1H, d,  $J = 8,0$  Hz); 6,63 (1H, d,  $J = 38,5$  Hz); 3,96 (2H, t,  $J = 7,2$  Hz); 3,38 (1H, m); 3,04 (2H, t,  $J = 7,2$  Hz); 1,90 – 1,45 (5H, m); 1,40 – 0,90 (5H, m).  $^{19}\text{F NMR}$  (376 MHz, 25 °C, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): -70,8 (d,  $J = 12,7$  Hz); -138,3 (dq,  $J = 38,5, 12,7$  Hz).  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz, 25 °C, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 155,6; 143,3; 141,5 (dq,  $J = 261,5, 39,2$  Hz); 134,5; 127,5 (d,  $J = 9,2$  Hz); 125,8; 122,9; 119,0 (qd,  $J = 275,0, 43,7$  Hz); 117,1; 111,2; 51,2; 49,2; 32,6 (2C); 28,8; 25,3; 24,8 (2C).

**8.5.3.15. (Z)-1-ciklohexil-3-(5-metil-2-(2,3,3,3-tetrafluorprop-1-en-1-il)fenil)urea**

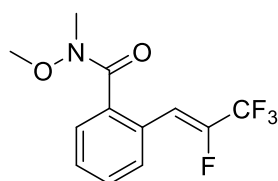
(459) Az általános leírást követve diklórmetán oldószerben 4 órán keresztül 25 °C-on kevertettük. Törtfehér szilárd, 207 mg (0,60 mmol, 60%).  $R_f = 0,30$  (hexán : etil-acetát = 7:3).  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, 25 °C, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 7,97 (1H, s); 7,60 (1H, s); 7,48 (1H, d,  $J = 8,0$  Hz); 6,92 (1H, d,  $J = 8,0$  Hz); 6,73 (1H, d,  $J = 37,0$  Hz); 6,32 (1H, d,  $J = 7,5$  Hz); 3,45 (1H, m); 2,28 (3H, s); 1,83 (2H, m); 1,68 (2H, m); 1,54 (1H, m); 1,40 – 1,00 (5H, m).  $^{19}\text{F NMR}$  (376 MHz, 25 °C, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): -70,6 (d,  $J = 10,0$  Hz); -136,9 (dq,  $J = 37,9, 10,6$  Hz).  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz, 25 °C, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 154,4; 143,1 (dq,  $J = 260,0, 35,0$  Hz); 140,0; 138,4; 129,3 (d,  $J = 9,0$  Hz); 123,7; 123,1; 118,7 (qd,  $J = 269,0, 42,0$  Hz); 117,0; 108,6; 48,0; 32,9 (2C); 25,2; 24,4 (2C); 21,1.

**8.5.3.16. (Z)-N-butil-2-(2,3,3,3-tetrafluorprop-1-en-1-il)benzamid**

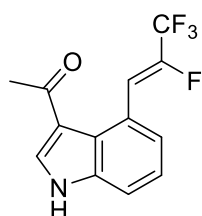
(461) Az általános leírást követve diklórmetán oldószerben 5 órán keresztül 75 °C-on kevertettük. Fehér szilárd, 156 mg (0,54 mmol, 54%).  $R_f = 0,25$  (hexán : etil-acetát = 4:1).  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, 25 °C, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 8,51 (1H, t,  $J = 4,3$  Hz); 7,75 (1H, d,  $J = 8,0$  Hz); 7,50 – 7,60 (3H, m); 7,07 (1H, d,  $J = 37,8$  Hz); 3,24 (2H, m); 1,50 (2H, m); 1,34 (2H, m); 0,89 (3H, t,  $J = 6,2$  Hz).  $^{19}\text{F NMR}$  (376 MHz, 25 °C, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): -71,1 (d,  $J = 9,5$  Hz); -135,6 (dq,  $J = 37,8; 9,5$  Hz).  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz, 25 °C, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 167,4; 143,2 (dq,  $J = 250,0, 37,2$  Hz); 137,2; 130,0; 129,8 (d,  $J = 10,0$  Hz); 129,6; 127,9; 126,3; 118,2 (qd,  $J = 265,0, 42,0$  Hz); 110,4; 38,7; 31,0; 19,5; 13,6.

**8.5.3.17. (Z)-N-(terc-butil)-5-metil-2-(2,3,3,3-tetrafluorprop-1-en-1-il)benzamid**

(463) Az általános leírást követve diklórmetán oldószerben 6 órán keresztül 75 °C-on kevertettük. Sárga szilárd, 143 mg (0,47 mmol, 47%).  $R_f = 0,41$  (hexán : etil-acetát = 4:1).  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, 25 °C, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 8,04 (1H, s); 7,62 (1H, d,  $J = 7,8$  Hz); 7,33 (1H, d,  $J = 7,8$  Hz); 7,29 (1H, s); 6,87 (1H, d,  $J = 37,7$  Hz); 2,35 (3H, s); 1,66 (9H, s).  $^{19}\text{F NMR}$  (376 MHz, 25 °C, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): -71,1 (d,  $J = 13,2$  Hz); -135,6 (dq,  $J = 37,7, 13,2$  Hz).  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz, 25 °C, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 167,6; 142,9 (dq,  $J = 260,8, 35,1$  Hz); 139,6; 138,7; 130,1; 129,3 (d,  $J = 9,3$  Hz); 128,3; 122,9; 118,8 (qd,  $J = 267,1, 38,7$  Hz); 109,9; 51,0; 28,5 (3C); 20,9.

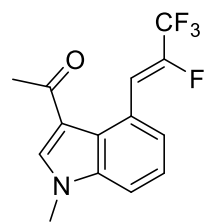
**8.5.3.18. (Z)-N-metoxi-N-metil-2-(2,3,3,3-tetrafluorprop-1-en-1-il)benzamid**

(467) Az általános leírást követve diklórmetán oldószerben 6 órán keresztül 75 °C-on kevertettük. Sárga olaj, 205 mg (0,74 mmol, 74%).  $R_f = 0,15$  (hexán : etil-acetát = 4:1). A termék GC-MS vizsgálat alapján egységes. A pontos szerkezetmeghatározáshoz szükséges NMR vizsgálat folyamatban van.

**8.5.3.19. (Z)-1-(4-(2,3,3,3-tetrafluorprop-1-en-1-il)-1H-indol-3-il)etan-1-on**

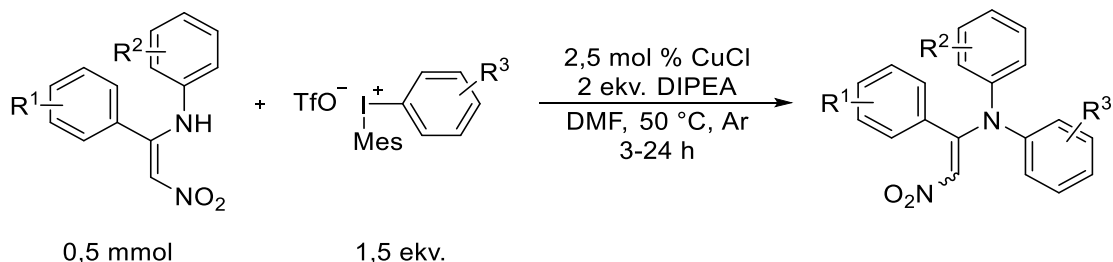
(470) Az általános leírást követve diklórmetán oldószerben 24 órán keresztül 75 °C-on kevertettük. Piros szilárd, 223 mg (0,82 mmol, 82%).  $R_f = 0,30$  (hexán : etil-acetát = 1:1).  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, 25 °C, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 12,3 (1H, s); 8,78 (1H, d,  $J = 41,0$  Hz); 8,54 (1H, d,  $J = 3,8$  Hz); 7,61 (1H, d,  $J = 8,0$  Hz); 7,58 (1H, d,  $J = 8,0$  Hz); 7,33 (1H, t,  $J = 8,0$  Hz); 2,53 (3H, s).  $^{19}\text{F NMR}$  (376 MHz, 25 °C, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): -70,5 (d,  $J = 12,5$  Hz); -138,3 (dq,  $J = 41,0, 12,5$  Hz).  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz, 25 °C, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 193,8; 142,7 (dq,  $J = 261,0, 31,0$  Hz); 139,3; 139,2; 125,0 (d,  $J = 10,0$  Hz); 124,8; 124,3; 122,9; 120,4 (qd,  $J = 267,3, 43,5$  Hz); 118,7; 115,3; 114,1; 29,3.

## 8.5.3.20. (Z)-1-(1-metil-4-(2,3,3,3-tetrafluorprop-1-en-1-il)-1H-indol-3-il)etan-1-on



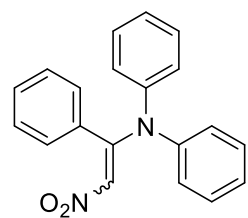
(471) Az általános leírást követve diklórmetán oldószerben 24 órán keresztül 75 °C-on kevertettük. Sárga szilárd, 233 mg (0,82 mmol, 82%).  $R_f = 0,30$  (hexán : etil-acetát = 1:1).  $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, 25 °C, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 8,77 (1H, d,  $J = 40,2$  Hz); 8,58 (1H, s); 7,67 (1H, d,  $J = 7,9$  Hz); 7,64 (1H, d,  $J = 7,9$  Hz); 7,41 (1H, t,  $J = 7,9$  Hz); 3,90 (3H, s); 2,52 (3H, s).  $^{19}\text{F NMR}$  (376 MHz, 25 °C, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): -70,5 (d,  $J = 12,0$  Hz); -138,0 (dq,  $J = 40,2, 12,0$  Hz).  $^{13}\text{C NMR}$  (100 MHz, 25 °C, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  (ppm): 192,0; 141,9; 141,7 (dq,  $J = 261,3, 35,1$  Hz); 138,6; 138,0; 124,2 (d,  $J = 8,9$  Hz); 123,2; 119,3 (qd,  $J = 260,0, 45,0$  Hz); 116,3; 112,9; 112,7; 110,5; 33,4; 28,1.

## 8.5.4. N-arilezett N-(2-nitro-1-arylvinil)-anilinek előállítása és karakterizálása

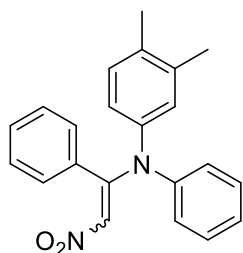


Egy 4 mL-es csavaros szeptumos kupakkal zárható üvegcsébe bemértünk (Z)-N-(2-Nitro-1-arylvinil)-anilint (0,5 mmol), aril-mezitilodonium-trifluormetánszulfonát sót (0,75 mmol), N,N-diizopropiletilamint (1 mmol, 172  $\mu\text{L}$ ), és réz(I)kloridot (0,013 mmol, 1,24 mg) majd keverőmaggal láttuk el, és lezárjuk az üvegcsét. Az reakcióedény atmoszféráját argon gázra cseréljük, majd 2 mL dimetil-formamid oldószert adunk hozzá inert atmoszféra alatt. A reakcióelegyet 50 °C-os fűtőblokkba helyezük, és kevertetjük 3-24 órán át. A reakcióelegyhez 10 mL telített nátrium-hidrogén-karbonát oldatot adunk, majd 4×10 mL diklórmetán oldószerrel extraháljuk, a szerves fázist megtartva 4×30 mL telített lítium-klorid oldattal, majd 1×30mL telített nátrium-klorid oldattal extraháljuk. A szerves fázist elválasztjuk és kihevített vízmentes nátrium-szulfát hozzáadásával szárítjuk, szűrjük, majd az oldatot rotációs vákuumbepárló segítségével bepároljuk. A nyersterméket normálfázisú oszlopkromatográfiás tisztításnak vetetjük alá (szilikagél állófázis, ciklohexán : etil-acetát eluens), a tiszta terméket tartalmazó frakciókat egyesítettük és bepároltuk. A végterméket szobahőmérsékleten nagyvákuumban szárítottuk.

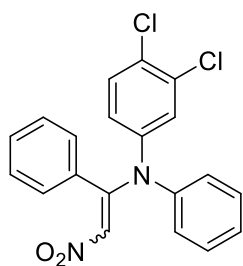
## 8.5.4.1. N-(2-nitro-1-fenilvinil)-N-fenilanilin



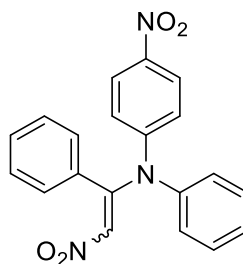
(482) Az általános leírást követve 3 órán át kevertettük a reakcióelegyet. Sárga szilárd, 105 mg (0,332 mmol, 66%, E/Z=1:1).  $R_f = 0,3$  (ciklohexán : etil-acetát = 8:1). OP: 147-148 °C.  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,55 (d;  $J = 7,4$  Hz; 1H); 7,42 – 7,32 (m; 2H); 7,32 – 7,21 (m; 6H); 7,19 – 7,04 (m; 6H); 6,93 (s; 0,5H); 6,81 (s; 0,5H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  159,6; 152,9; 146,2; 144,9; 135,6; 132,7; 131,2; 130,3; 130,13; 130,05; 129,8; 129,4; 129,0; 128,5; 127,5; 126,9; 125,6; 125,3; 125,1; 124,1, IR (ATR) 1558; 1491; 1342; 1266; 1254; 57; 695  $\text{cm}^{-1}$ . HRMS  $m/z$  számolt:  $\text{C}_{20}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  317,1290 mért: 317,1287.

**8.5.4.2. 3,4-dimetil-*N*-(2-nitro-1-fenilvinil)-*N*-fenilalanilin**

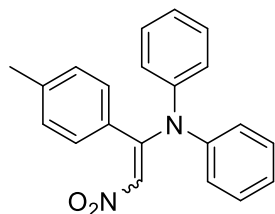
(483) Az általános leírást követve 5 órán át kevertettük a reakcióelegyet. Narancssárga szilárd, 150 mg (0,437 mmol, 88%, E/Z=5:3).  $R_f = 0,37$  (ciklohexán : etil-acetát = 7:1). **OP:** 101-102 °C.  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,54 (d;  $J = 7,2$  Hz; 1H); 7,42 – 7,15 (m; 6H); 7,14 – 6,95 (m; 4H); 6,88 (dd;  $J = 14,7$ ; 7,4 Hz; 2H); 6,81 (s; 1H); 6,77 (s; 1H); 2,33 – 2,05 (m; 6H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  **NMR** (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  159,9; 146,5; 144,9; 143,9; 142,6; 138,5; 137,7; 135,9; 134,2; 132,9; 131,02; 130,95; 130,6; 130,5; 130,4; 130,1; 129,9; 129,5; 129,3; 128,9; 128,4; 127,5; 126,5; 126,2; 125,3; 125,0; 124,8; 124,7; 123,6; 122,7; 20,00; 19,96; 19,50; 19,45. **IR** (ATR) 2918; 1551; 1492; 1447; 1339; 1246; 1025; 1001; 735; 716; 694  $\text{cm}^{-1}$ . **HRMS**  $m/z$  számolt:  $\text{C}_{22}\text{H}_{21}\text{N}_2\text{O}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  345,1603 mért: 345,1605.

**8.5.4.3. 3,4-diklór-*N*-(2-nitro-1-fenilvinil)-*N*-fenilalanilin**

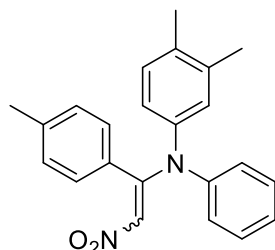
(484) Az általános leírást követve 18 órán át kevertettük a reakcióelegyet. Narancssárga szilárd, 98 mg (0,255 mmol, 51%, E/Z=1:1).  $R_f = 0,3$  (ciklohexán : etil-acetát = 7:1). **OP:** 70-71 °C.  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,52 (d;  $J = 7,3$  Hz; 1H); 7,42 – 7,22 (m; 7H); 7,17 (s; 1H); 7,14 – 7,05 (m; 3H); 7,01 – 6,86 (m; 1,5H); 6,78 (s; 0,5H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  **NMR** (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  152,0; 145,7; 145,1; 134,7; 133,4; 132,0; 131,7; 131,2; 131,1; 131,0; 130,58; 130,56; 130,3; 130,10; 130,06; 129,7; 129,3; 128,93; 128,88; 128,7; 127,5; 127,3; 126,6; 126,4; 126,2; 125,9; 125,8; 125,2; 123,6. **IR** (ATR) 2922; 1586; 1560; 1492; 1469; 1310; 1254; 1132; 1028; 769; 695  $\text{cm}^{-1}$ . **HRMS**  $m/z$  számolt:  $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_2\text{Cl}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  385,0511 mért: 385,0508.

**8.5.4.4. 4-nitro-*N*-(2-nitro-1-fenilvinil)-*N*-fenilalanilin**

(485) Az általános leírást követve 16 órán át kevertettük a reakcióelegyet. Narancssárga szilárd, 103 mg (0,285 mmol, 57%).  $R_f = 0,28$  (ciklohexán : etil-acetát = 7:1). **OP:** 149-150 °C.  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,10 (d;  $J = 9,1$  Hz; 2H); 7,60 – 7,50 (m; 2H); 7,46 – 7,23 (m; 6H); 7,16 (t;  $J = 8,4$  Hz; 4H); 7,10 (s; 1H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  **NMR** (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  151,9; 151,4; 144,1; 143,7; 134,1; 132,0; 123,0; 129,9; 129,5; 128,3; 126,9; 125,9; 125,4; 122,8. **IR** (ATR) 1586; 1512; 1491; 1336; 1298; 1274; 1111; 975; 850; 751; 732; 695  $\text{cm}^{-1}$ . **HRMS**  $m/z$  számolt:  $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{O}_4$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  362,1141 mért: 362,1144.

**8.5.4.5. *N*-(2-nitro-1-(*p*-tolil)vinil)-*N*-fenilalanilin**

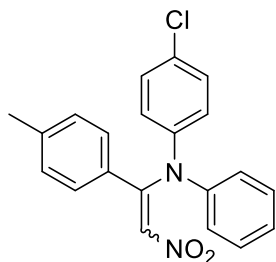
(486) Az általános leírást követve 5 órán át kevertettük a reakcióelegyet. Narancssárga szilárd, 80 mg (0,242 mmol, 48%, E/Z=1:1).  $R_f = 0,34$  (ciklohexán : etil-acetát = 10:1). **OP:** 163-164 °C.  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,45 (d;  $J = 8,0$  Hz; 1H); 7,35 – 7,21 (m; 5H); 7,17 (d;  $J = 7,2$  Hz; 1H); 7,15 – 7,04 (m; 7H); 6,94 (s; 0,5H); 6,80 (s; 0,5H); 2,38 – 2,23 (m; 3H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  **NMR** (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  159,7; 153,1; 146,1; 145,0; 141,7; 140,3; 132,4; 130,1; 130,0; 129,7; 129,6; 129,4; 129,2; 129,1; 127,3; 126,565; 125,3; 124,9; 124,7; 124,1; 21,6; 21,5. **IR** (ATR) 2920; 1580; 1560; 1490; 1300; 1270; 1221; 830; 757; 694  $\text{cm}^{-1}$ . **HRMS**  $m/z$  számolt:  $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  331,1447; mért: 331,1449.

**8.5.4.6. 3,4-dimetil-*N*-(2-nitro-1-(*p*-tolil)vinil)-*N*-fenilalanilin**

(487) Az általános leírást követve 16 órán át kevertettük a reakcióelegyet. Narancssárga szilárd, 146 mg (0,408 mmol, 82%, E/Z=7:3).  $R_f = 0,29$  (ciklohexán : etil-acetát = 9:1). **OP:** 175-176 °C.  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,44 (d;  $J = 8,0$  Hz; 1H); 7,24 (dd;  $J = 16,0$ ; 7,6 Hz; 3H); 7,14 – 6,97 (m; 6H); 6,91 (d;  $J = 5,5$  Hz; 1H); 6,86 (d;  $J = 7,3$  Hz; 1H); 6,82 (d;  $J = 2,2$  Hz; 0,3H); 6,77 (s; 0,7H); 2,32 (d;  $J = 6,2$  Hz; 3H); 2,28 – 2,14 (m; 6H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  **NMR** (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  156,0; 153,3; 146,4; 144,9; 143,8; 142,7; 141,5; 140,1; 138,3; 137,5; 135,6; 134,0; 132,7; 130,8; 130,3; 130,2; 129,9; 129,6; 129,5; 129,3; 129,1; 129,0; 128,1; 127,2; 126,2; 126,0; 125,1; 124,8; 124,5; 124,1; 123,5; 122,5; 21,6; 21,5;

19,9; 19,8; 19,4; 19,3. **IR** (ATR) 2918; 1556; 1489; 1377; 1294; 1266; 1019; 823; 761; 694  $\text{cm}^{-1}$ . **HRMS**  $m/z$  számolt:  $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  359,1760; mért: 359,1748.

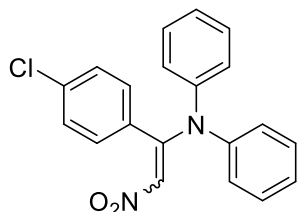
#### 8.5.4.7. 4-klór-*N*-(2-nitro-1-(*p*-tolil)vinil)-*N*-fenilalanin



(488) Az általános leírást követve 20 órán át kevertettük a reakcióelegyet. Sárga szilárd, 106 mg (0,291 mmol, 58%, E/Z=2:3).  $R_f$  = 0,33 (ciklohexán : etil-acetát = 7:1). **OP**: 166-167 °C.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,38 (dd;  $J$  = 28,6; 7,7 Hz; 2H); 7,30 – 7,18 (m; 4H); 7,17 – 7,06 (m; 5H); 7,05 – 6,97 (m; 2H); 6,95 (s; 0,6H); 6,78 (s; 0,4H); 2,33 (d;  $J$  = 5,3 Hz; 3H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  159,1; 152,8; 145,7; 144,8; 144,7; 143,5; 142,0; 140,6; 131,9; 130,5; 130,0; 129,93; 129,86; 129,8; 129,7; 129,42; 129,36; 129,3; 129,1; 128,4; 127,1; 126,9; 125,8; 125,6; 125,1; 124,82; 124,75; 21,6;

21,5. **IR** (ATR) 2920; 1584; 1556; 1488; 1340; 1302; 1252; 1090; 1013; 826; 763; 695  $\text{cm}^{-1}$ . **HRMS**  $m/z$  számolt:  $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2\text{Cl}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  365,1057; mért: 365,1057.

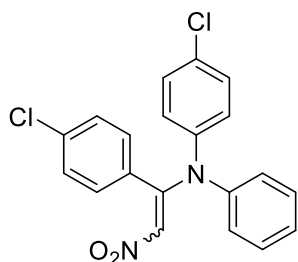
#### 8.5.4.8. *N*-(1-(4-klórphenil)-2-nitrovinil)-*N*-fenilalanin



(489) Az általános leírást követve 4 órán át kevertettük a reakcióelegyet. Narancssárga szilárd, 123 mg (0,351 mmol, 70%, E/Z=14:11).  $R_f$  = 0,36 (ciklohexán : etil-acetát = 7:1). **OP**: 161-162 °C.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,47 (d;  $J$  = 8,5 Hz; 1H); 7,33 – 7,24 (m; 6H); 7,22 (s; 1H); 7,17 (t;  $J$  = 7,4 Hz; 1H); 7,12 – 7,03 (m; 5H); 6,88 (s; 0,44H); 6,78 (s; 0,56H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  158,2; 151,6; 145,9; 144,7; 137,4;

136,2; 134,1; 131,5; 131,2; 130,6; 129,9; 129,5; 129,4; 128,9; 127,4; 127,1; 125,8; 126,0; 125,0; 124,4. **IR** (ATR) 1590; 1575; 1488; 1339; 1250; 1089; 1013; 756; 694  $\text{cm}^{-1}$ . **HRMS**  $m/z$  számolt:  $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2\text{Cl}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  351,0900 mért: 351,0890.

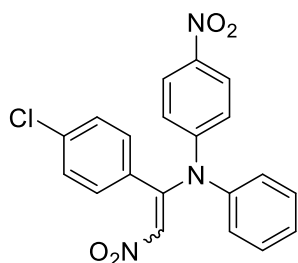
#### 8.5.4.9. 4-klór-*N*-(1-(4-klórphenil)-2-nitrovinil)-*N*-fenilalanin



(490) Az általános leírást követve 24 órán át kevertettük a reakcióelegyet. Narancssárga szilárd, 117 mg (0,307 mmol, 61%, E/Z=1:1).  $R_f$  = 0,36 (ciklohexán : etil-acetát = 7:1). **OP**: 157-158 °C.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,46 (d;  $J$  = 8,2 Hz; 1H); 7,32 – 7,26 (m; 4H); 7,25 – 7,18 (m; 4H); 7,14 – 7,04 (m; 2H); 6,99 (dd;  $J$  = 8,4; 4,9 Hz; 2H); 6,89 (s; 0,5H); 6,77 (s; 0,5H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  165,5; 157,7; 151,3; 145,4; 144,6; 143,3; 137,7; 136,5; 133,6; 132,58; 131,40; 131,36; 131,1; 130,9; 130,2; 130,1; 129,8; 129,7; 129,6; 129,0; 128,5; 127,34; 127,28;

126,0; 125,9; 125,7; 125,1; 125,0. **IR** (ATR) 1584; 1558; 1487; 1301; 1279; 1255; 1090; 1013; 833; 695  $\text{cm}^{-1}$ . **HRMS**  $m/z$  számolt:  $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_2\text{Cl}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  385,0511; mért: 385,0513.

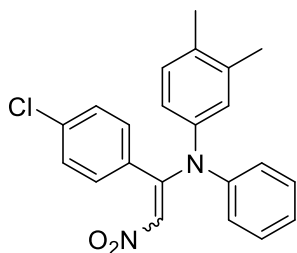
#### 8.5.4.10. *N*-(1-(4-klórphenil)-2-nitrovinil)-4-nitro-*N*-fenilalanin



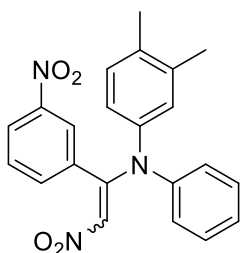
(491) Az általános leírást követve 24 órán át kevertettük a reakcióelegyet. Narancssárga szilárd, 112 mg (0,284 mmol, 57%).  $R_f$  = 0,32 (ciklohexán : etil-acetát = 5:1). **OP**: 146-147 °C.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,09 (dd;  $J$  = 16,7; 8,6 Hz; 2H); 7,49 (d;  $J$  = 8,1 Hz; 2H); 7,42 – 7,23 (m; 4H); 7,22 – 7,02 (m; 5H); 6,84 (s; 1H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  151,7; 150,2; 143,9; 143,8; 138,4; 137,2; 132,6; 131,5; 131,0; 130,7; 130,1; 129,9; 129,3; 128,3; 128,2; 128,2; 127,4; 127,1; 126,4; 125,9; 125,5; 125,2; 125,1; 122,7. **IR** (ATR) 1586; 1510; 1487; 1339; 1303; 1274; 1110; 1091; 1012;

850; 752; 696  $\text{cm}^{-1}$ . **HRMS**  $m/z$  számolt:  $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_4\text{Cl}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  396,0746; mért: 396,0751.

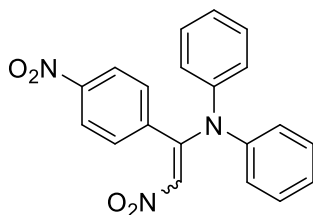


**8.5.4.11. *N*-(1-(4-klórphenil)-2-nitrovinil)-3,4-dimetil-*N*-fenilamin**

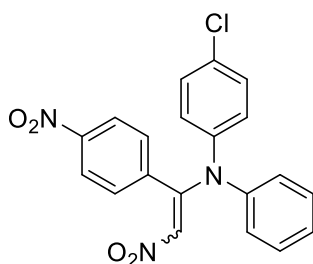
(**492**) Az általános leírást követve 12 órán át kevertettük a reakcióelegyet. Narancssárga szilárd, 140 mg (0,370 mmol, 74%).  $R_f = 0,33$  (ciklohexán : etil-acetát = 7:1). **OP**: 148-149 °C.  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,46 (d;  $J = 8,1$  Hz; 1H); 7,33 – 7,18 (m; 5H); 7,17 – 6,95 (m; 4H); 6,91 – 6,77 (m; 2H); 6,76 (s; 1H); 2,17 (t;  $J = 9,8$  Hz; 6H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  **NMR** (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  158,5; 146,2; 144,7; 143,6; 142,4; 138,6; 137,9; 137,2; 136,1; 136,0; 134,5; 134,4; 131,5; 131,4; 131,1; 130,59; 130,58; 129,7; 129,40; 129,35; 128,8; 128,3; 127,4; 126,8; 126,2; 125,5; 124,8; 124,7; 124,6; 123,8; 122,7; 20,01; 19,98; 19,51; 19,46. **IR** (ATR) 2920; 1552; 1492; 1340; 1290; 1250; 1090; 1014; 736; 716; 694  $\text{cm}^{-1}$ . **HRMS**  $m/z$  számolt:  $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_2\text{ClNa}$   $[\text{M}+\text{Na}]^+$  401,1033; mért: 401,1021.

**8.5.4.12. 3,4-dimetil-*N*-(2-nitro-1-(3-nitrofenil)vinil)-*N*-fenilamin**

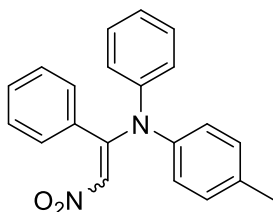
(**493**) Az általános leírást követve 3 órán át kevertettük a reakcióelegyet. Világosbarna szilárd, 120 mg (0,308 mmol, 62%).  $R_f = 0,52$  (ciklohexán : etil-acetát = 7:3). **OP**: 173-174 °C.  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,19 (s; 1H); 8,13 (d;  $J = 8,3$  Hz; 1H); 7,70 (d;  $J = 7,7$  Hz; 1H); 7,46 (t;  $J = 8,0$  Hz; 1H); 7,26 (t;  $J = 7,3$  Hz; 2H); 7,15 (d;  $J = 7,1$  Hz; 1H); 7,07 (t;  $J = 8,8$  Hz; 3H); 6,92 (s; 1H); 6,88 – 6,81 (m; 2H); 2,18 (d;  $J = 5,3$  Hz; 6H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  **NMR** (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  156,9; 148,2; 144,1; 141,8; 138,9; 136,6; 135,9; 135,6; 135,0; 131,2; 130,8; 130,1; 130,0; 129,6; 129,3; 128,3; 127,5; 127,3; 126,2; 125,9; 125,5; 124,94; 124,88; 124,788; 124,7; 124,5; 123,7; 122,7; 20,0; 19,5. **IR** (ATR) 2920; 1528; 1452; 1338; 1254; 1003; 736; 718; 696  $\text{cm}^{-1}$ . **HRMS**  $m/z$  számolt:  $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{N}_3\text{O}_4$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  390,1454 mért: 390,1451.

**8.5.4.13. *N*-(2-nitro-1-(4-nitrofenil)vinil)-*N*-fenilamin**

(**494**) Az általános leírást követve 5 órán át kevertettük a reakcióelegyet. Sárga szilárd, 143 mg (0,396 mmol, 79%, E/Z=7:3).  $R_f = 0,24$  (ciklohexán : etil-acetát = 5:1). **OP**: 195-196 °C.  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,35 – 8,00 (m; 2H); 7,77 – 7,51 (m; 2H); 7,43 – 7,24 (m; 4H); 7,24 – 7,15 (m; 2H); 7,15 – 7,04 (m; 4H); 6,91 (s; 0,3H); 6,84 (s; 0,7H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  **NMR** (62,5 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  157,1; 148,5; 145,6; 144,2; 139,9; 131,24; 131,17; 130,3; 129,9; 127,8; 127,6; 126,4; 125,1; 124,34; 124,31; 123,8. **IR** (ATR) 2920; 1555; 1521; 1491; 1338; 1251; 866; 587; 698  $\text{cm}^{-1}$ . **HRMS**  $m/z$  számolt:  $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{N}_3\text{O}_4$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  362,1141 mért: 362,1128.

**8.5.4.14. 4-klór-*N*-(2-nitro-1-(4-nitrofenil)vinil)-*N*-fenilamin**

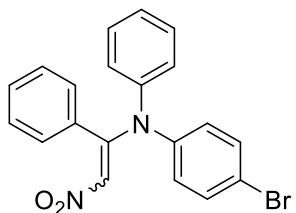
(**495**) Az általános leírást követve 24 órán át kevertettük a reakcióelegyet. Narancssárga szilárd, 83 mg (0,210 mmol, 42%).  $R_f = 0,3$  (ciklohexán : etil-acetát = 5:1). **OP**: 202-203 °C.  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,38 – 7,97 (m; 2H); 7,62 (dd;  $J = 50,6$ ; 8,4 Hz; 2H); 7,36 – 7,19 (m; 5H); 7,10 (d;  $J = 7,8$  Hz; 2H); 7,04 (d;  $J = 7,8$  Hz; 2H); 6,94 – 6,80 (m; 1H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  **NMR** (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  156,3; 148,5; 143,9; 142,7; 139,3; 133,3; 131,0; 130,33; 130,31; 130,0; 129,9; 128,5; 127,8; 127,3; 126,5; 125,8; 125,1; 125,0; 124,3; 123,8. **IR** (ATR) 2920; 1559; 1519; 1340; 1254; 1090; 1015; 857; 744; 717; 698  $\text{cm}^{-1}$ . **HRMS**  $m/z$  számolt:  $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_4\text{Cl}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  396,0751; mért: 396,0749.

**8.5.4.15. 4-metil-*N*-(2-nitro-1-fenilvinil)-*N*-fenilamin**

(**496**) Az általános leírást követve 5 órán át kevertettük a reakcióelegyet. Sárga szilárd, 129 mg (0,391 mmol, 78%, E/Z=7:3).  $R_f = 0,3$  (ciklohexán : etil-acetát = 5:1). **OP**: 142-143 °C.  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,54 (d;  $J = 6,4$  Hz; 1H); 7,44 – 7,20 (m; 6H); 7,18 – 6,95 (m; 7H); 6,90 (s; 0,3H); 6,80 (s; 0,7H); 2,29 (s; 3H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  **NMR** (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  159,8; 153,1; 146,4; 145,0; 143,7; 142,4; 137,0; 135,8; 135,5; 132,8; 131,1; 130,5; 130,4; 130,1; 130,0; 129,7; 129,4; 129,0; 128,4; 127,5; 127,3; 126,7; 125,4; 125,1; 124,9; 124,8; 123,7;

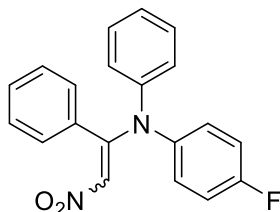
21,2; 21,1. **IR** (ATR) 1554; 1493; 1452; 1342; 1254; 778; 717; 696  $\text{cm}^{-1}$ . **HRMS**  $m/z$  számolt:  $\text{C}_{21}\text{H}_{19}\text{N}_2\text{O}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  331,1447 mért: 331,1439.

#### 8.5.4.16.4-bróm-*N*-(2-nitro-1-fenilvinil)-*N*-fenilanilin



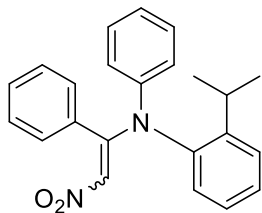
(497) Az általános leírást követve 1,5 ekv. DIPEA-nal és 10 mol% CuCl katalizátorral 12 órán át kevertettük a reakcióelegyet. Narancssárga szilárd, 114 mg (0,290 mmol, 58%, E/Z=1:1).  $R_f$  = 0,4 (ciklohexán : etil-acetát = 7:1). **OP**: 139-140 °C.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,52 (d;  $J$  = 7,2 Hz; 1H); 7,44 – 7,16 (m; 8,5H); 7,08 (t;  $J$  = 9,7 Hz; 2,5H); 6,96 (d;  $J$  = 10,9 Hz; 2H); 6,91 (s; 0,5H); 6,79 (s; 0,5H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  158,9; 152,5; 145,6; 145,3; 144,8; 144,0; 135,1; 132,9; 132,6; 131,4; 130,3; 130,2; 130,10; 130,05; 129,6; 129,2; 128,9; 128,6; 127,4; 127,19; 126,24; 125,9; 125,1; 125,0; 120,1; 118,6, **IR** (ATR) 1560; 1486; 1373; 1300; 1254; 1073; 1011; 771; 761; 732; 694  $\text{cm}^{-1}$ . **HRMS**  $m/z$  számolt:  $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2\text{Br}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  395,0395 mért: 395,0386.

#### 8.5.4.17.4-fluor-*N*-(2-nitro-1-fenilvinil)-*N*-fenilanilin



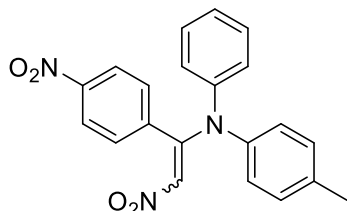
(498) Az általános leírást követve 5 órán át kevertettük a reakcióelegyet. Narancssárga szilárd, 120 mg (0,359 mmol, 72%, E/Z=3:2).  $R_f$  = 0,28 (ciklohexán : etil-acetát = 9:1). **OP**: 110-111 °C.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,54 (d;  $J$  = 7,3 Hz; 1H); 7,45 – 7,18 (m; 7H); 7,15 – 7,02 (m; 4H); 6,97 (dd;  $J$  = 8,0; 2,9 Hz; 2H); 6,93 (s; 0,4H); 6,79 (s; 0,6H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  161,7; 159,4; 159,1; 152,8; 146,0; 144,6; 142,1; 142,0; 140,6; 135,1; 132,3; 131,17; 130,15; 130,0; 129,9; 129,8; 129,3; 129,1; 129,0; 129,0; 128,4; 127,2; 126,9; 126,6; 126,52; 125,47; 124,9; 124,6; 123,8; 116,8; 116,5; 116,4; 116,1. **IR** (ATR) 2920; 1560; 1503; 1492; 142; 1256; 1219; 1153; 771; 720; 693  $\text{cm}^{-1}$ . **HRMS**  $m/z$  számolt:  $\text{C}_{20}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O}_2\text{F}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  335,1184 mért: 335,1184.

#### 8.5.4.18.2-izopropil-*N*-(2-nitro-1-fenilvinil)-*N*-fenilanilin

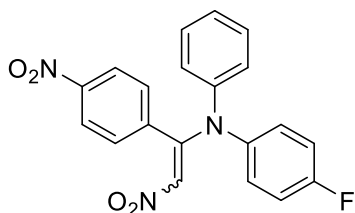


(499) Az általános leírást követve 24 órán át 50 °C-on majd további 24 órán át 110 °C-on kevertettük a reakcióelegyet. Sárga szilárd, 28 mg (0,076 mmol, 16%, E/Z=1:4).  $R_f$  = 0,4 (ciklohexán : etil-acetát = 8:1). **OP**: 155-158 °C.  $^1\text{H}$  NMR (250 MHz, Chloroform- $d$ )  $\delta$  7,43 (dd;  $J$  = 6,5; 1,7 Hz; 1H); 7,38 – 6,83 (m; 22H); 7,00 – 6,83 (m; 6H); 6,71 (s; 0,4H); 6,61 (s; 1,6H); 3,25 (hept;  $J$  = 6,8 Hz; 1,6H); 3,09 (dt;  $J$  = 13,4; 6,6 Hz; 0,4H); 1,19 (d;  $J$  = 6,8 Hz; 6H); 1,10 (d;  $J$  = 6,8 Hz; 1H); 0,83 (d;  $J$  = 6,8 Hz; 5H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (63 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  159,88; 145,45; 144,50; 141,53; 132,57; 130,50; 130,03; 129,85; 129,18; 128,99; 128,94; 128,62; 128,40; 128,11; 128,00; 127,42; 126,88; 125,88; 123,10; 77,67; 77,16; 76,65; 28,17; 23,98; 23,40. **IR** (ATR) 1585; 1558; 1491; 1467; 1454; 1447; 1385; 1365; 1340; 1310; 1283; 1262; 761; 748; 695  $\text{cm}^{-1}$ . **HRMS**  $m/z$  számolt:  $\text{C}_{23}\text{H}_{23}\text{N}_2\text{O}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  359,1754 mért: 359,1751.

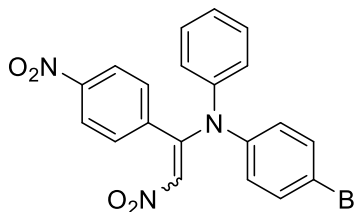
#### 8.5.4.19.4-metil-*N*-(2-nitro-1-(4-nitrofenil)vinil)-*N*-fenilanilin



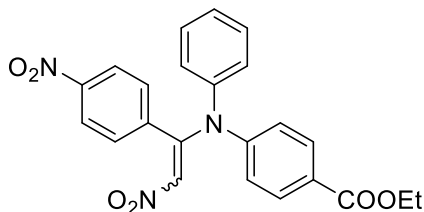
(500) Az általános leírást követve 3 órán át kevertettük a reakcióelegyet. Sárga szilárd, 133 mg (0,355 mmol, 71%).  $R_f$  = 0,3 (ciklohexán : etil-acetát = 7:1). **OP**: 227-228 °C.  $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,11 (d;  $J$  = 8,2 Hz; 2H); 7,53 (d;  $J$  = 8,2 Hz; 2H); 7,27 (d;  $J$  = 6,8 Hz; 2H); 7,18 (d;  $J$  = 6,5 Hz; 1H); 7,09 (d;  $J$  = 8,3 Hz; 4H); 6,99 (d;  $J$  = 8,3 Hz; 2H); 6,82 (s; H); 2,29 (s; 3H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  157,0; 148,3; 144,2; 141,5; 139,8; 137,8; 131,1; 131,0; 130,8; 130,4; 130,1; 129,7; 127,495; 127,4; 127,3; 125,0; 124,7; 124,1; 123,8; 123,6; 21,2. **IR** (ATR) 2918; 1636; 1522; 1451; 1344; 1264; 870; 854; 743; 718; 694  $\text{cm}^{-1}$ . **HRMS**  $m/z$  számolt:  $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{N}_3\text{O}_4$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  376,1297 mért: 376,1285.

8.5.4.20. 4-fluor-*N*-(2-nitro-1-(4-nitrofenil)vinil)-*N*-fenilalanin

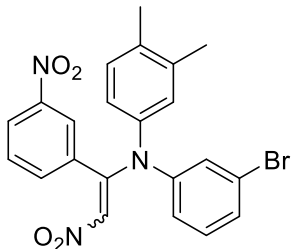
(501) Az általános leírást követve 5 órán át kevertettük a reakcióelegyet. Narancssárga szilárd, 130 mg (0,343 mmol, 69%).  $R_f = 0,3$  (ciklohexán : etil-acetát = 5:1). **OP:** 182-183 °C.  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,42 – 8,00 (m; 2H); 7,58 (dd;  $J = 35,2$ ; 8,1 Hz; 2H); 7,45 – 7,17 (m; 4H); 7,10 (d;  $J = 6,5$  Hz; 3H); 7,00 (t;  $J = 8,2$  Hz; 2H); 6,81 (s; 1H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  163,0; 156,8; 148,4; 144,0; 139,5; 130,9; 130,2; 129,5; 129,3; 129,1; 128,5; 127,7; 127,3; 124,3; 124,2; 123,7; 120,6; 117,4; 117,1; 107,3. **IR** (ATR) 1560; 1523; 1506; 1343; 1257; 1223; 872; 858; 746; 721; 694  $\text{cm}^{-1}$ . **HRMS**  $m/z$  számolt:  $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_4\text{F}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  380,1047 mért: 380,1040.

8.5.4.21. 4-bróm-*N*-(2-nitro-1-(4-nitrofenil)vinil)-*N*-fenilalanin

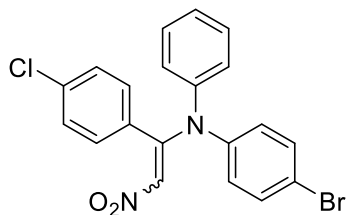
(502) Az általános leírást követve 1,5 ekv. DIPEA-nal és 10 mol% CuCl katalizátorral 24 órán át kevertettük a reakcióelegyet. Narancssárga szilárd, 102 mg (0,232 mmol, 47%).  $R_f = 0,32$  (ciklohexán : etil-acetát = 5:1). **OP:** 242-243 °C.  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8,16 (t;  $J = 7,9$  Hz; 2H); 7,88 (dd;  $J = 30,5$ ; 8,6 Hz; 2H); 7,52 (dd;  $J = 22,8$ ; 8,6 Hz; 2H); 7,44 – 7,31 (m; 4H); 7,28 (d;  $J = 7,3$  Hz; 1H); 7,11 (t;  $J = 7,4$  Hz; 1H); 7,04 (d;  $J = 8,7$  Hz; 1H); 6,58 (s; 1H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (75 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  158,1; 149,5; 149,2; 148,1; 145,1; 145,0; 143,8; 143,3; 141,6; 140,1; 133,2; 132,8; 132,1; 131,7; 130,41; 130,36; 130,1; 128,34; 128,28; 126,4; 126,3; 125,2; 124,2; 123,5; 121,8; 121,0; 117,89. **IR** (ATR) 2918; 2853; 1556; 1522; 1488; 1450; 1337; 1273; 1252; 1012; 872; 858; 717; 700  $\text{cm}^{-1}$ . **HRMS**  $m/z$  számolt:  $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{N}_3\text{O}_4\text{Br}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  440,0246 mért: 440,0250.

8.5.4.22. Etil-(*E*)-4-((2-nitro-1-(4-nitrofenil)vinil)(fenil)amino)-benzoát

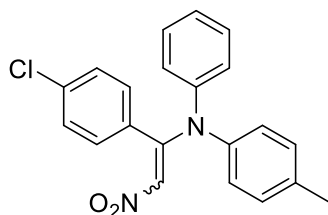
(503) Az általános leírást követve 1,5 ekv. DIPEA-nal és 10 mol% CuCl katalizátorral 3 órán át kevertettük a reakcióelegyet. Vörös szilárd, 105 mg (0,271 mmol, 54%,  $E/Z=6:5$ ).  $R_f = 0,32$  (ciklohexán : etil-acetát = 4:1). **OP:** 82-83 °C.  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8,39 – 8,03 (m; 2H); 8,01 – 7,86 (m; 2H); 7,72 (d;  $J = 7,6$  Hz; 1H); 7,56 (d;  $J = 8,8$  Hz; 1H); 7,44 – 7,23 (m; 3H); 7,21 – 7,05 (m; 4H); 7,00 (s; 0,46H); 6,87 (s; 0,54H); 4,34 (q;  $J = 7,0$  Hz; 2H); 1,36 (t;  $J = 7,1$  Hz; 3H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  165,8; 165,5; 155,8; 149,4; 149,1; 148,6; 148,0; 144,4; 144,0; 141,6; 139,2; 132,0; 131,3; 131,1; 130,9; 130,5; 130,0; 128,0; 127,9; 127,4; 126,8; 126,7; 126,3; 125,5; 124,3; 123,8; 123,4; 120,7; 117,1; 115,3; 61,5; 61,3; 14,52; 14,47. **IR** (ATR) 1707; 1590; 1520; 1344; 1263; 1172; 1104; 856; 762; 696  $\text{cm}^{-1}$ . **HRMS**  $m/z$  számolt:  $\text{C}_{23}\text{H}_{20}\text{N}_3\text{O}_6$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  434,1354 mért: 434,1339.

8.5.4.23. *N*-(3-brómfenil)-3,4-dimetil-*N*-(2-nitro-1-(3-nitrofenil)vinil)anilin

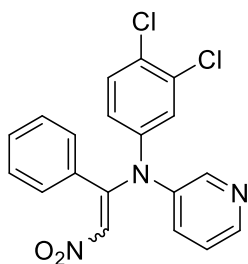
(504) Az általános leírást követve 24 órán át kevertettük a reakcióelegyet. Narancssárga szilárd, 55 mg (0,117 mmol, 24%).  $R_f = 0,5$  (ciklohexán : etil-acetát = 7:3). **OP:** 142-144 °C.  $^1\text{H NMR}$  (250 MHz, Chloroform- $d$ )  $\delta$  24H: 8,39 – 8,34 (m); 8,27 – 8,08 (m); 7,97 (s); 7,86 (d;  $J = 7,7$  Hz); 7,70 (d;  $J = 7,7$  Hz); 7,50 (dt;  $J = 11,1$ ; 8,0 Hz); 7,32 – 7,17 (m); 7,23 – 6,94 (m); 6,98 – 6,74 (m); 6,69 (d;  $J = 15,4$  Hz); 2,19 (d;  $J = 3,9$  Hz; 6H); 2,15 (d;  $J = 5,2$  Hz; 6H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (63 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  156,22; 149,38; 148,07; 147,14; 145,26; 142,06; 141,18; 139,00; 138,35; 137,29; 136,81; 135,77; 135,43; 135,36; 134,45; 131,23; 130,98; 130,84; 130,69; 130,20; 130,17; 129,42; 128,55; 128,13; 126,89; 125,84; 125,69; 124,66; 124,59; 124,51; 123,18; 123,06; 122,89; 122,66; 77,67; 77,16; 76,65; 31,00; 29,77; 19,88; 19,43; 19,36. **IR** (ATR) 2932; 2921; 1583; 1560; 1530; 1499; 1471; 1435; 1348; 1260; 781; 742; 733; 720; 688  $\text{cm}^{-1}$ . **HRMS**  $m/z$  számolt:  $\text{C}_{22}\text{H}_{19}\text{BrN}_3\text{O}_4$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  468,0553; mért: 468,0545.

**8.5.4.24. 4-bróm-N-(1-(4-klórfeil)-2-nitrovinil)-N-fenilalanin**

(**505**) Az általános leírást követve 1,5 ekv. DIPEA-nal és 10 mol% CuCl katalizátorral 22 órán át kevertettük a reakcióelegyet. Sárga szilárd, 118 mg (0,276 mmol, 55%, E/Z=2:1).  $R_f$  = 0,33 (ciklohexán : etil-acetát = 9:1). **OP**: 171-172 °C.  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,46 (d;  $J$  = 8,4 Hz; 1H); 7,33 – 7,24 (m; 5H); 7,20 (t;  $J$  = 6,5 Hz; 1H); 7,14 – 7,01 (m; 2H); 6,94 (d;  $J$  = 6,8 Hz; 2H); 6,90 (s; 0,34H); 6,77 (s; 0,66H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  157,6; 151,2; 145,4; 145,1; 144,5; 143,8; 137,7; 136,5; 133,1; 132,7; 131,41; 131,35; 130,6; 130,2; 129,7; 129,6; 129,0; 128,8; 127,4; 127,3; 126,2; 126,1; 125,8; 125,2; 125,0; 120,4; 118,8. **IR** (ATR) 2918; 1551; 1487; 1340; 1256; 1088; 1069; 1012; 737; 698  $\text{cm}^{-1}$ . **HRMS**  $m/z$  számolt:  $\text{C}_{20}\text{H}_{15}\text{N}_2\text{O}_2\text{ClBr}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  429,0005 mért: 429,0009.

**8.5.4.25. N-(1-(4-klórfeil)-2-nitrovinil)-4-metil-N-fenilalanin**

(**506**) Az általános leírást követve 12 órán át kevertettük a reakcióelegyet. Sárga szilárd, 145 mg (0,398 mmol, 80%, E/Z=2:1).  $R_f$  = 0,33 (ciklohexán : etil-acetát = 7:1). **OP**: 127-128 °C.  $^1\text{H NMR}$  (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  7,46 (d;  $J$  = 8,1 Hz; 1H); 7,34 – 7,20 (m; 5H); 7,16 (d;  $J$  = 7,1 Hz; 1H); 7,06 (t;  $J$  = 9,1 Hz; 4H); 6,97 (d;  $J$  = 6,9 Hz; 2H); 6,85 (s; 0,34H); 6,77 (s; 0,66H); 2,33 – 2,23 (m; 3H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (75 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  158,4; 151,7; 146,2; 144,8; 143,4; 142,162 137,3; 137,2; 136,1; 135,8; 134,3; 131,5; 131,4; 131,3; 130,6; 130,2; 129,8; 129,5; 129,4; 128,8; 127,3; 127,2; 126,9; 125,6; 125,0; 124,8; 124,8; 123,9; 21,2; 21,1. **IR** (ATR) 1634; 1548; 1489; 1337; 1250; 1090; 1013; 859; 759; 717; 694  $\text{cm}^{-1}$ . **HRMS**  $m/z$  számolt:  $\text{C}_{21}\text{H}_{18}\text{N}_2\text{O}_2\text{Cl}$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  365,1057 mért: 365,1050.

**8.5.4.26. N-(3,4-diklórfenil)-N-(2-nitro-1-fenilvinil)piridin-3-amin**

(**507**) Az általános leírást követve 3 ekv. DIPEA-nal 24 órán át kevertettük a reakcióelegyet. Narancssárga olaj, 62,5 mg (0,162 mmol, 33%, E/Z=1:3).  $R_f$  = 0,15 (ciklohexán : etil-acetát = 7:3).  $^1\text{H NMR}$  (250 MHz, Chloroform- $d$ )  $\delta$  8,36 – 8,24 (m; 4H); 7,52 – 7,43 (m; 3H); 7,55 – 7,07 (m; 12H); 7,20 – 7,09 (m; 4H); 6,98 (s; 1;3H); 6,94 (dd;  $J$  = 8,6; 2,6 Hz; 1H); 6,88 (dd;  $J$  = 8,7; 2,6 Hz; 1H); 6,73 (s; 0,4H).  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  NMR (63 MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  157,66; 151,31; 148,23; 147,61; 146,52; 145,90; 144,52; 143,58; 141,83; 134,13; 134,04; 133,65; 133,53; 132,04; 131,70; 131,62; 131,26; 130,79; 129,92; 129,50; 129,41; 128,83; 128,78; 127,41; 126,33; 126,26; 125,64; 124,10; 123,35; 77,67; 77,16; 76,65; 30,99. **IR** (ATR) 1585; 1571; 1558; 1467; 1363; 1342; 1309; 1296; 1268; 1258; 1223; 1132; 772; 708; 697  $\text{cm}^{-1}$ . **HRMS**  $m/z$  számolt:  $\text{C}_{19}\text{H}_{14}\text{Cl}_2\text{N}_3\text{O}_2$   $[\text{M}+\text{H}]^+$  386,0458 mért: 386,0458.

## 9. Irodalomjegyzék

- <sup>1</sup> The Nobel Prize in Chemistry 2010, Pressmeddelande, 2010 október 6.  
<https://www.nobelprize.org/prizes/chemistry/2010/prize-announcement>
- <sup>2</sup> J. J. Li, *Name Reactions: A Collection of Detailed Mechanisms and Synthetic Applications*, Springer, **2014**.
- <sup>3</sup> L. Kürti, B. Czákó, *Strategic Applications of Named Reactions in Organic Synthesis*, Academic Press, **2005**.
- <sup>4</sup> J. Hassan, M. Sévignon, C. Gozzi, E. Schulz, M. Lemaire, *Chem. Rev.* **2002**, *102*, 1359–1470.
- <sup>5</sup> J. Volhard, *Justus Liebigs Ann. Chem.* **1892**, *267*, 172–185.
- <sup>6</sup> O. Dimroth, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1898**, *31*, 2154–2156.
- <sup>7</sup> O. Dimroth, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1899**, *32*, 758–765.
- <sup>8</sup> O. Dimroth, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1902**, *35*, 2853–2873.
- <sup>9</sup> O. Dimroth, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1902**, *35*, 2032–2045.
- <sup>10</sup> M. S. Kharasch, H. S. Isbell, *J. Am. Chem. Soc.* **1931**, *53*, 3053–3059.
- <sup>11</sup> P. H. Dixneuf, H. Doucet, Eds., *C-H Bond Activation and Catalytic Functionalization I-II*, Springer, **2016**.
- <sup>12</sup> A. E. Shilov, G. B. Shulpin, *Chem. Rev.* **1997**, *97*, 2879–2932.
- <sup>13</sup> M. Lersch, M. Tilset, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 2471–2526.
- <sup>14</sup> A. Vedernikov, *Curr. Org. Chem.* **2007**, *11*, 1401–1416.
- <sup>15</sup> G. B. Sul'pin, *Org. Biomol. Chem.* **2010**, *8*, 4217–4228.
- <sup>16</sup> C.-L. Sun, B.-J. Li, Z.-J. Shi, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1293–1314.
- <sup>17</sup> R. H. Crabtree, A. Lei, *Chem. Rev.* **2017**, *117*, 8481–8482.
- <sup>18</sup> Q.-Z. Zheng, N. Jiao, *Chem. Soc. Rev.* **2016**, *45*, 4590–4627.
- <sup>19</sup> B. Song, B. Xu, *Chem. Soc. Rev.* **2017**, *46*, 1103–1123.
- <sup>20</sup> L. Ping, D. S. Chung, J. Bouffard, S. Lee, *Chem. Soc. Rev.* **2017**, *46*, 4299–4328.
- <sup>21</sup> J. A. Leitch, C. G. Frost, *Chem. Soc. Rev.* **2017**, *46*, 7145–7153.
- <sup>22</sup> C. Shan, L. Zhu, L.-B. Qu, R. Bai, Y. Lan, *Chem. Soc. Rev.* **2018**, *47*, 7552–7576.
- <sup>23</sup> X. Qi, Y. Li, R. Bai, Y. Lan, *Acc. Chem. Res.* **2017**, *50*, 2799–2808.
- <sup>24</sup> Y. Hu, B. Zhou, C. Wang, *Acc. Chem. Res.* **2018**, *51*, 816–827.
- <sup>25</sup> J. Smidt, W. Hafner, R. Jira, J. Sedlmeier, R. Sieber, R. Rüttinger, H. Kojer, *Angew. Chem.* **1959**, *71*, 176–182.
- <sup>26</sup> W. Hafner, R. Jira, J. Sedlmeier, J. Smidt, *Chem. Ber.* **1962**, *95*, 1575–1581.
- <sup>27</sup> J. Smidt, W. Hafner, R. Jira, R. Sieber, J. Sedlmeier, A. Sabel, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1962**, *1*, 80–88.
- <sup>28</sup> R. van Helden, G. Verberg, *Recl. Trav. Chim. Pays-Bas* **1965**, *84*, 1263–1273.
- <sup>29</sup> I. V. Kozhevnikov, V. I. Kim, V. N. Sidel'nikov, *Bull. Ac. Sci. USSR Div. Chem. Sci.* **1986**, *35*, 1227–1232. DOI: 10.1007/bf00956603. Fordítva az eredetiből: *Izv. Akad. Nauk SSSR, Ser. Khim.* **1986**, *6*, 1352–1357
- <sup>30</sup> Y. Fuchita, K. Hiraki, Y. Kamogawa, M. Suenaga, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1987**, 941–942.
- <sup>31</sup> Y. Fuchita, K. Hiraki, Y. Kamogawa, M. Suenaga, K. Tohgoh, Y. Fujiwara, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1989**, *62*, 1081–1085.
- <sup>32</sup> Y. Fuchita, M. Kawakami, K. Shimoke, *Polyhedron* **1991**, *10*, 2037–2044.
- <sup>33</sup> Y. Fuchita, M. Taga, M. Kawakami, F. Kawachi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1993**, *66*, 1294–1296.
- <sup>34</sup> SciFinder keresési találatok listázása „C-H Activation” kulcsszóra. Szűrési feltételek: Book, journal, letter, patent, duplikációk kiszűrve, cat. Synthetic chemistry – reactions. Összesen 4231 találat, 2019.07.14.
- <sup>35</sup> E. I. Becker, M. Tsutsui, Eds., *Organometallic Reactions and Syntheses*, Springer US, **1977**.
- <sup>36</sup> N. Miyaura, Ed., *Cross-Coupling Reactions*, Springer Berlin Heidelberg, **2002**.
- <sup>37</sup> J. Tsuji, Ed., *Palladium in Organic Synthesis*, Springer Berlin Heidelberg, **2005**.
- <sup>38</sup> F. Meyer, C. Limberg, Eds., *Organometallic Oxidation Catalysis*, Springer, Berlin Heidelberg, **2007**.
- <sup>39</sup> L. J. G. en, Ed., *Inventing Reactions*, Springer Berlin Heidelberg, **2013**.
- <sup>40</sup> Y. Nishihara, Ed., *Applied Cross-Coupling Reactions*, Springer Berlin Heidelberg, **2013**.
- <sup>41</sup> A. Correa, Ed., *Ni- and Fe-Based Cross-Coupling Reactions*, Springer, **2017**.
- <sup>42</sup> R. J. P. Corriu, J. P. Masse, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1972**, 144a.
- <sup>43</sup> K. Tamao, K. Sumitani, M. Kumada, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, *94*, 4374–4376.
- <sup>44</sup> T. Mizoroki, K. Mori, A. Ozaki, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1971**, *44*, 581.
- <sup>45</sup> R. F. Heck, J. P. Nolley, *J. Org. Chem.* **1972**, *37*, 2320–2322.
- <sup>46</sup> K. Sonogashira, Y. Tohda, N. Hagihara, *Tetrahedron Lett.* **1975**, *16*, 4467–4470.
- <sup>47</sup> S. Baba, E. Negishi, *J. Am. Chem. Soc.* **1976**, *98*, 6729–6731.
- <sup>48</sup> E. Negishi, A. O. King, N. Okukado, *J. Org. Chem.* **1977**, *42*, 1821–1823.
- <sup>49</sup> D. Milstein, J. K. Stille, *J. Am. Chem. Soc.* **1978**, *100*, 3636–3638.
- <sup>50</sup> N. Miyaura, K. Yamada, A. Suzuki, *Tetrahedron Lett.* **1979**, *20*, 3437–3440.
- <sup>51</sup> J. Yoshida, K. Tamao, H. Yamamoto, T. Kakui, T. Uchida, M. Kumada, *Organometallics* **1982**, *1*, 542–549.
- <sup>52</sup> T. Hiyama, M. Obayashi, I. Mori, H. Nozaki, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 912–914.
- <sup>53</sup> H. Tokuyama, S. Yokoshima, T. Yamashita, T. Fukuyama, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 3189–3192.

- <sup>54</sup> J.-Q. Yu, Z. Shi, Eds., *C-H Activation*, Springer Berlin Heidelberg, **2010**.
- <sup>55</sup> K. I. Goldberg, A. S. Goldman, Eds., *Activation and Functionalization of C-H Bonds*, ACS, **2004**.
- <sup>56</sup> M. Catellani, F. Frignani, A. Rangoni, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1997**, *36*, 119–122.
- <sup>57</sup> H. Horino, M. Arai, N. Inoue, *Tetrahedron Lett.* **1974**, *15*, 647–650.
- <sup>58</sup> M. Catellani, E. Motti, N. D. Ca', *Acc. Chem. Res.* **2008**, *41*, 1512–1522.
- <sup>59</sup> P. Fitton, E. A. Rick, *J. Organomet. Chem.* **1971**, *28*, 287–291.
- <sup>60</sup> C. Amatore, M. Azzabi, A. Jutand, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 8375–8384.
- <sup>61</sup> C. Amatore, E. Carre, A. Jutand, H. Tanaka, Q. Ren, S. Torii, *Chem. Eur. J.* **1996**, *2*, 957–966.
- <sup>62</sup> C. Amatore, E. Carre, A. Jutand, M. A. M. Barki, *Organometallics* **1995**, *14*, 1818–1826.
- <sup>63</sup> C. Amatore, A. Jutand, *J. Organomet. Chem.* **1999**, *576*, 254–278.
- <sup>64</sup> A. M. Zawisza, J. Muzart, *Tetrahedron Lett.* **2007**, *48*, 6738–6742.
- <sup>65</sup> IUPAC Compendium of Chemical Terminology, IUPAC, endo, exo, syn, anti, DOI: 10.1351/goldbook.e02094
- <sup>66</sup> J. Sicher, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1972**, *11*, 200–214.
- <sup>67</sup> C. S. Li, D. C. Jou, C. H. Cheng, *Organometallics* **1993**, *12*, 3945–3954.
- <sup>68</sup> B. A. Markies, K. A. N. Verkerk, M. H. P. Rietveld, J. Boersma, H. Kooijman, A. L. Spek, G. van Koten, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1993**, 1317.
- <sup>69</sup> R. van Asselt, E. E. C. G. Gielens, R. E. Rulke, K. Vrieze, C. J. Elsevier, *J. Am. Chem. Soc.* **1994**, *116*, 977–985.
- <sup>70</sup> M. E. O'Reilly, S. Dutta, A. S. Veige, *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 8105–8145.
- <sup>71</sup> C.-S. Li, C.-H. Cheng, F.-L. Liao, S.-L. Wang, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1991**, 710–712.
- <sup>72</sup> M. Catellani, G. P. Chiusoli, A. Mari, *J. Organomet. Chem.* **1984**, *275*, 129–138.
- <sup>73</sup> M. Catellani, G. P. Chiusoli, C. Peloso, *Tetrahedron Lett.* **1983**, *24*, 813–816.
- <sup>74</sup> M. Catellani, G. P. Chiusoli, *J. Organomet. Chem.* **1988**, *346*, C27–C30.
- <sup>75</sup> M. Catellani, G. P. Chiusoli, *J. Organomet. Chem.* **1992**, *425*, 151–154.
- <sup>76</sup> G. W. Parshall, *Acc. Chem. Res.* **1970**, *3*, 139–144.
- <sup>77</sup> B. A. Markies, P. Wijkens, H. Kooijman, A. L. Spek, J. Boersma, G. van Koten, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1992**, 1420–1423.
- <sup>78</sup> B. Martín-Matute C. Mateo, D. J. Cárdenas, A. M. Echavarren, *Chem. Eur. J.* **2001**, *7*, 2341–2348.
- <sup>79</sup> M. Catellani, L. Ferioli, *Synthesis* **1996**, 769–772.
- <sup>80</sup> G. Bocelli, M. Catellani, S. Ghelli, *J. Organomet. Chem.* **1993**, *458*, C12–C15.
- <sup>81</sup> A. J. Canty, *Acc. Chem. Res.* **1992**, *25*, 83–90.
- <sup>82</sup> M. Miura, T. Satoh, *Top. Organomet. Chem.* Springer Berlin Heidelberg, **2005**, 1–20.
- <sup>83</sup> C. Bressy, D. Alberico, M. Lautens, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 13148–13149.
- <sup>84</sup> A. Martins, Di Alberico, M. Lautens, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 4827–4829.
- <sup>85</sup> N. D. Ca', M. Fontana, E. Motti, M. Catellani, *Acc. Chem. Res.* **2016**, *49*, 1389–1400.
- <sup>86</sup> J. Ye, M. Lautens, *Nat. Chem.* **2015**, *7*, 863–870.
- <sup>87</sup> C. Liu, Y. Liang, N. Zheng, B.-S. Zhang, Y. Feng, S. Bi, Y.-M. Liang, *Chem. Commun.* **2018**, *54*, 3407–3410.
- <sup>88</sup> M. Wegmann, M. Henkel, T. Bach, *Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16*, 5376–5385.
- <sup>89</sup> F. Liu, Z. Dong, J. Wang, G. Dong, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 2144–2148.
- <sup>90</sup> D. Alberico, M. E. Scott, M. Lautens, *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 174–238.
- <sup>91</sup> L.-C. Campeau, K. Fagnou, *Chem. Commun.* **2006**, 1253–1264.
- <sup>92</sup> I. V. Seregin, V. Gevorgyan, *Chem. Soc. Rev.* **2007**, *36*, 1173–1193.
- <sup>93</sup> S. Pivsa-Art, T. Satoh, Y. Kawamura, M. Miura, M. Nomura, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1998**, *71*, 467–473.
- <sup>94</sup> R. Grigg, V. Sridharan, P. Stevenson, S. Sukirthalingam, T. Worakun, *Tetrahedron* **1990**, *46*, 4003–4018.
- <sup>95</sup> A. P. Kozikowski, D. Ma, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 3317–3320.
- <sup>96</sup> C. Gozzi, L. Lavenot, K. Ilg, V. Penalva, M. Lemaire, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 8867–8870.
- <sup>97</sup> L. Lavenot, C. Gozzi, K. Ilg, I. Orlova, V. Penalva, M. Lemaire, *J. Organomet. Chem.* **1998**, *567*, 49–55.
- <sup>98</sup> M. S. McClure, B. Glover, E. McSorley, A. Millar, M. H. Osterhout, F. Roschangar, *Org. Lett.* **2001**, *3*, 1677–1680.
- <sup>99</sup> B. Glover, K. A. Harvey, B. Liu, M. J. Sharp, M. F. Tymoschenko, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 301–304.
- <sup>100</sup> W. Li, D. P. Nelson, M. S. Jensen, R. S. Hoerrner, G. J. Javadi, D. Cai, R. D. Larsen, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 4835–4837.
- <sup>101</sup> C.-H. Park, V. Ryabova, I. V. Seregin, A. W. Sromek, V. Gevorgyan, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 1159–1162.
- <sup>102</sup> B. S. Lane, D. Sames, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2897–2900.
- <sup>103</sup> B. Gómez-Lor, A. M. Echavarren, *Org. Lett.* **2004**, *6*, 2993–2996.
- <sup>104</sup> B. Barry Touré, B. S. Lane, D. Sames, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1979–1982.
- <sup>105</sup> B. S. Lane, M. A. Brown, D. Sames, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 8050–8057.
- <sup>106</sup> X. Wang, D. V. Gribkov, D. Sames, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 1476–1479.
- <sup>107</sup> H. A. Chiong, O. Daugulis, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 1449–1451.
- <sup>108</sup> S. I. Gorelsky, D. Lapointe, K. Fagnou, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 10848–10849.
- <sup>109</sup> E. J. Hennessy, S. L. Buchwald, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 12084–12085.
- <sup>110</sup> C. B. Antonio J. Mota A. Dedieu, J. Suffert, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 7171–7182.
- <sup>111</sup> D. L. Davies, S. M. A. Donald, S. A. Macgregor, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 13754–13755.
- <sup>112</sup> C. C. Hughes, D. Trauner, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2002**, *41*, 1569–1572.
- <sup>113</sup> M. Toyota, A. Ilangovan, R. Okamoto, T. Masaki, M. Arakawa, M. Ihara, *Org. Lett.* **2002**, *4*, 4293–4296.
- <sup>114</sup> T. Okazawa, T. Satoh, M. Miura, M. Nomura, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 5286–5287.

- <sup>115</sup> M. A. Campo, Q. Huang, T. Yao, Q. Tian, R. C. Larock, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 11506–11507.
- <sup>116</sup> E. Capito, J. M. Brown, A. Ricci, *Chem. Commun.* **2005**, 1854–1856.
- <sup>117</sup> L.-C. Campeau, M. Parisien, M. Leblanc, K. Fagnou, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 9186–9187.
- <sup>118</sup> L.-C. Campeau, M. Parisien, A. Jean, K. Fagnou, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 581–590.
- <sup>119</sup> D. Garc-Cuadrado, A. A. C. Braga, F. Maseras, A. M. Echavarren, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 1066–1067.
- <sup>120</sup> D. Garc-Cuadrado, P. de Mendoza, A. A. C. Braga, F. Maseras, A. M. Echavarren, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 6880–6886.
- <sup>121</sup> M. Lafrance, C. N. Rowley, T. K. Woo, K. Fagnou, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 8754–8756.
- <sup>122</sup> M. Lafrance, D. Shore, K. Fagnou, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 5097–5100.
- <sup>123</sup> M. Lafrance, K. Fagnou, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 16496–16497.
- <sup>124</sup> N. R. Deprez, D. Kalyani, A. Krause, M. S. Sanford, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 4972–4973.
- <sup>125</sup> J.-Y. Cho, *Science* **2001**, *295*, 305–308.
- <sup>126</sup> H. Kawai, Y. Kobayashi, S. Oi, Y. Inoue, *Chem. Commun.* **2008**, 1464.
- <sup>127</sup> S.-D. Yang, C.-L. Sun, Z. Fang, B.-J. Li, Y.-Z. Li, Z.-J. Shi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 1473–1476.
- <sup>128</sup> I. Moritanl, Y. Fujiwara, *Tetrahedron Lett.* **1967**, *8*, 1119–1122.
- <sup>129</sup> Y. Fujiwara, I. Moritani, M. Matsuda, S. Teranishi, *Tetrahedron Lett.* **1968**, *9*, 633–636.
- <sup>130</sup> Y. Fujiwara, I. Moritani, S. Danno, R. Asano, S. Teranishi, *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 7166–7169.
- <sup>131</sup> Y. Fujiwara, R. Asano, I. Moritani, S. Teranishi, *J. Org. Chem.* **1976**, *41*, 1681–1683.
- <sup>132</sup> Y. Fujiwara, O. Maruyama, M. Yoshidomi, H. Taniguchi, *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 851–855.
- <sup>133</sup> C. Jia, W. Lu, T. Kitamura, Y. Fujiwara, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 2097–2100.
- <sup>134</sup> Az ábrán szereplő termékek előállítási procedúrái némileg eltérnek egymástól. Ezeket a diverziás miatt nem tüntettem fel az ábrán.
- <sup>135</sup> T. Yokota, M. Tani, S. Sakaguchi, Y. Ishii, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 1476–1477.
- <sup>136</sup> N. P. Grimster, C. Gauntlett, C. R. A. Godfrey, M. J. Gaunt, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 3125–3129.
- <sup>137</sup> G. Abbiati, E. M. Beccalli, G. Broggini, C. Zoni, *J. Org. Chem.* **2003**, *68*, 7625–7628.
- <sup>138</sup> H. Zhang, E. M. Ferreira, B. M. Stoltz, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 6144–6148.
- <sup>139</sup> C. Liu, R. A. Widenhoefer, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 10250–10251.
- <sup>140</sup> C. Liu, R. A. Widenhoefer, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 2371–2382.
- <sup>141</sup> E. M. Ferreira, B. M. Stoltz, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, *125*, 9578–9579.
- <sup>142</sup> J. L. Bras, J. Muzart, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1170–1214.
- <sup>143</sup> D. R. Stuart, K. Fagnou, *Science* **2007**, *316*, 1172–1175.
- <sup>144</sup> S. H. Cho, J. Y. Kim, J. Kwak, S. Chang, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 5068.
- <sup>145</sup> K. Masui, H. Ikegami, A. Mori, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, *126*, 5074–5075.
- <sup>146</sup> R. Li, L. Jiang, W. Lu, *Organometallics* **2006**, *25*, 5973–5975.
- <sup>147</sup> Y. Rong, R. Li, W. Lu, *Organometallics* **2007**, *26*, 4376–4378.
- <sup>148</sup> I. V. Kozhevnikov, *React. Kinet. Catal. Lett.* **1976**, *5*, 415–419.
- <sup>149</sup> I. V. Kozhevnikov, *React. Kinet. Catal. Lett.* **1976**, *4*, 451–458.
- <sup>150</sup> T. Itahara, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1980**, 49b–50.
- <sup>151</sup> T. Itahara, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1981**, 254–255.
- <sup>152</sup> M. Okamoto, T. Yamaji, *Chem. Lett.* **2001**, *30*, 212–213.
- <sup>153</sup> S. Mukhopadhyay, G. Rothenberg, G. Lando, K. Agbaria, M. Kazanci, Y. Sasson, *Adv. Synth. Catal.* **2001**, *343*, 455–459.
- <sup>154</sup> H. A. Burton, I. V. Kozhevnikov, *J. Mol. Catal. A: Chem.* **2002**, *185*, 285–290.
- <sup>155</sup> T. Yokota, S. Sakaguchi, Y. Ishii, *Adv. Synth. Catal.* **2002**, *344*, 849–854.
- <sup>156</sup> M. Takahashi, K. Masui, H. Sekiguchi, N. Kobayashi, A. Mori, M. Funahashi, N. Tamaoki, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 10930–10933.
- <sup>157</sup> D. R. Stuart, E. Villemure, K. Fagnou, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 12072–12073.
- <sup>158</sup> T. A. Dwight, N. R. Rue, D. Charyk, R. Josselyn, B. DeBoef, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3137–3139.
- <sup>159</sup> J.-B. Xia, X.-Q. Wang, S.-L. You, *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 456–458.
- <sup>160</sup> C. C. Malakar, D. Schmidt, J. Conrad, U. Beifuss, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 1378–1381.
- <sup>161</sup> A. Shiotani, H. Itatani, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1974**, *13*, 471–472.
- <sup>162</sup> B. Akermarck, L. Ebersson, E. Jonsson, E. Pettersson, *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 1365–1367.
- <sup>163</sup> H.-J. Knölker, N. O. Sullivan, *Tetrahedron* **1994**, *50*, 10893–10908.
- <sup>164</sup> B. Åring, *Tetrahedron Lett.* **1995**, *36*, 1325–1326.
- <sup>165</sup> H.-J. Knölker, K. R. Reddy, A. Wagner, *Tetrahedron Lett.* **1998**, *39*, 8267–8270.
- <sup>166</sup> H. Hagelin, J. D. Oslob, B. Åring, *Chem. Eur. J.* **1999**, *5*, 2413–2416.
- <sup>167</sup> C. A. Merlic, Y. You, D. M. McInnes, A. L. Zechman, M. M. Miller, Q. Deng, *Tetrahedron* **2001**, *57*, 5199–5212.
- <sup>168</sup> H.-J. Knölker, W. Fröhner, K. R. Reddy, *Synthesis* **2002**, 557–564.
- <sup>169</sup> Y. Wada, H. Nagasaki, M. Tokuda, K. Orito, *J. Org. Chem.* **2007**, *72*, 2008–2014.
- <sup>170</sup> T. Watanabe, S. Ueda, S. Inuki, S. Oishi, N. Fujii, H. Ohno, *Chem. Commun.* **2007**, 4516–4518.
- <sup>171</sup> Benoît Liégault, Doris Lee, Malcolm P. Huestis, David R. Stuart, Keith Fagnou, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 5022–5028.
- <sup>172</sup> J. Wang, M. Rosingana, D. J. Watson, E. D. Dowdy, R. P. Discordia, N. Soundarajan, W.-S. Li, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 8935–8937.

- <sup>173</sup> V. Snieckus, *Chem. Rev.* **1990**, *90*, 879–933.
- <sup>174</sup> J. P. Kleiman, M. Dubeck, *J. Am. Chem. Soc.* **1963**, *85*, 1544–1545.
- <sup>175</sup> A. C. Cope, R. W. Siekman, *J. Am. Chem. Soc.* **1965**, *87*, 3272–3273.
- <sup>176</sup> H. Onoue, I. Moritani, *J. Organomet. Chem.* **1972**, *43*, 431–436.
- <sup>177</sup> I. R. Girling, D. A. Widdowson, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1988**, 1317–1323.
- <sup>178</sup> C. Navarro-Ranninger, I. Lopez-Solera, A. Alvarez-Valdes, J. H. Rodriguez-Ramos, J. R. Masaguer, J. L. Garcia-Ruano, X. Solans, *Organometallics* **1993**, *12*, 4104–4111.
- <sup>179</sup> M. Ohff, A. Ohff, D. Milstein, *Chem. Commun.* **1999**, 357–358.
- <sup>180</sup> J. M. Thompson, R. F. Heck, *J. Org. Chem.* **1975**, *40*, 2667–2674.
- <sup>181</sup> S. Murahashi, Y. Tamba, M. Yamamura, N. Yoshimura, *J. Org. Chem.* **1978**, *43*, 4099–4106.
- <sup>182</sup> N. D. Cameron, M. Kilner, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1975**, 687–688.
- <sup>183</sup> H. Horino, N. Inoue, *Tetrahedron Lett.* **1979**, *20*, 2403–2406.
- <sup>184</sup> S. Ueda, H. Nagasawa, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 6411–6413.
- <sup>185</sup> T. Xiong, Y. Li, Y. Lv, Q. Zhang, *Chem. Commun.* **2010**, *46*, 6831–6833.
- <sup>186</sup> M. A. Gutierrez, G. R. Newkome, J. Selbin, *J. Organomet. Chem.* **1980**, *202*, 341–350.
- <sup>187</sup> I. Aiello, A. Crispini, M. Ghedini, M. L. Deda, F. Barigelletti, *Inorg. Chim. Acta* **2000**, *308*, 121–128.
- <sup>188</sup> H.-Y. Thu, W.-Y. Yu, C.-M. Che, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9048–9049.
- <sup>189</sup> J. Selbin, M. A. Gutierrez, *J. Organomet. Chem.* **1983**, *246*, 95–104.
- <sup>190</sup> T. Sakakibara, T. Kume, T. Ohyabu, T. Hase, *Chem. Pharm. Bull.* **1989**, *37*, 1694–1697.
- <sup>191</sup> G. Balavoine, J. C. Clinet, P. Zerbib, K. Boubekeur, *J. Organomet. Chem.* **1990**, *389*, 259–275.
- <sup>192</sup> I. P. Smoliakova, K. J. Keuseman, D. C. Haagenson, D. M. Wellmann, P. B. Colligan, N. A. Kataeva, A. V. Churakov, L. G. Kuz'mina, V. V. Dunina, *J. Organomet. Chem.* **2000**, *603*, 86–97.
- <sup>193</sup> K. Hallman, C. Moberg, *Adv. Synth. Catal.* **2001**, *343*, 260–263.
- <sup>194</sup> M. Kim, Q. Liu, F. P. Gabbaï, *Organometallics* **2004**, *23*, 5560–5564.
- <sup>195</sup> X. Chen, J.-J. Li, X.-S. Hao, C. E. Goodhue, J.-Q. Yu, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 78–79.
- <sup>196</sup> J. Dupont, A. S. Gruber, G. S. Fonseca, A. L. Monteiro, G. Ebeling, R. A. Burrow, *Organometallics* **2001**, *20*, 171–176.
- <sup>197</sup> J. Albert, J. Granell, J. Zafrilla, M. Font-Bardia, X. Solans, *J. Organomet. Chem.* **2005**, *690*, 422–429.
- <sup>198</sup> S. Stoccoro, B. Soro, G. Minghetti, A. Zucca, M. A. Cinellu, *J. Organomet. Chem.* **2003**, *679*, 1–9.
- <sup>199</sup> W. Mossi, A. J. Klaus, P. Rys, *Helv. Chim. Acta* **1992**, *75*, 2531–2537.
- <sup>200</sup> C. Navarro-Ranninger, F. Zamora, L. A. Martínez-Cruz, R. Isea, J. R. Masague, *J. Organomet. Chem.* **1996**, *518*, 29–36.
- <sup>201</sup> H. Li, Y.-J. Wu, C. Xu, R.-Q. Tian, *Polyhedron* **2007**, *26*, 4389–4396.
- <sup>202</sup> R. Giri, J.-Q. Yu, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 14082–14083.
- <sup>203</sup> G. Cheng, R. K. V. Lim, C. P. Ramil, Q. Lin, *Chem. Commun.* **2014**, *50*, 11679–11682.
- <sup>204</sup> C. E. Houlden, M. Hutchby, C. D. Bailey, J. G. Ford, S. N. G. Tyler, M. R. G. Prof., G. C. L.-J. Prof., K. I. Booker-Milburn, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 1830–1833.
- <sup>205</sup> X. Zhao, C. S. Yeung, V. M. Dong, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 5837–5844.
- <sup>206</sup> C. S. Yeung, X. Zhao, N. Borduas, V. M. Dong, *Chem. Sci.* **2010**, *1*, 331–336.
- <sup>207</sup> Z. Chen, B. Wang, J. Zhang, W. Yu, Z. Liu, Y. Zhang, *Org. Chem. Front.* **2015**, *2*, 1107–1295.
- <sup>208</sup> O. A. Rodionova, G. O. Finagenova, M. V. Puzyk, K. P. Balashev, *Russ. J. Gen. Chem.* **2010**, *80*, 370–371.
- <sup>209</sup> B. Xiao, Y. Fu, J. Xu, T.-J. Gong, J.-J. Dai, J. Yi, L. Liu, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 468–469.
- <sup>210</sup> R. Giri, J. K. Lam, J.-Q. Yu, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 686–693.
- <sup>211</sup> W. Rauf, A. L. Thompson, J. M. Brown, *Dalton Trans.* **2010**, *39*, 10414.
- <sup>212</sup> E. A. Katlenok, K. P. Balashev, *Russ. J. Gen. Chem.* **2011**, *81*, 2369–2370.
- <sup>213</sup> R. Mosteiro, A. Fernández, D. Vázquez-García, M. López-Torres, A. Rodríguez-Castro, N. Gómez-Blanco, J. M. Vila, J. J. Fernández, *Eur. J. Inorg. Chem.* **2011**, 1824–1832.
- <sup>214</sup> R. B. Bedford, M. F. Haddow, C. J. Mitchell, R. L. Webster, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 5524–5527.
- <sup>215</sup> D. Xue, J. Xiao, J. Li, Y.-X. Liu, W.-Y. Han, Z.-T. Zhang, C. Wang, *Synlett* **2012**, *23*, 1941–1946.
- <sup>216</sup> W. B. Cross, E. G. Hope, Y.-H. Lin, S. A. Macgregor, K. Singh, G. A. Solan, N. Yahya, *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 1918–1920.
- <sup>217</sup> M. Iwasaki, Y. Tsuchiya, K. Nakajima, Y. Nishihara, *Org. Lett.* **2014**, *16*, 4920–4923.
- <sup>218</sup> Z. Chen, L. Hu, F. Zeng, R. Zhu, S. Zheng, Q. Yu, J. Huang, *Chem. Commun.* **2017**, *53*, 4258–4261.
- <sup>219</sup> G. Zhao, Q.-G. Wang, T. C. W. Mak, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1998**, 1241–1248.
- <sup>220</sup> B. Calmuschi, U. Englert, *Acta Cryst. B* **2002**, *58*, m545–m548.
- <sup>221</sup> A. N. Marziale, D. Jantke, S. H. Faul, T. Reiner, E. Herdtweck, J. Eppinger, *Green Chem.* **2011**, *13*, 169–177.
- <sup>222</sup> D. A. Clemente, A. Marzotto, *Acta Cryst. B* **2003**, *59*, 43–50.
- <sup>223</sup> D. C. Powers, D. Benítez, E. Tkatchouk, W. A. Goddard, T. Ritter, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 14092–14103.
- <sup>224</sup> B. Song, X. Zheng, J. Mo, B. Xu, *Adv. Synth. Catal.* **2010**, *352*, 329–335.
- <sup>225</sup> P. Gandepan, K. Parthasarathy, C.-H. Cheng, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 8569–8571.
- <sup>226</sup> X. Zheng, B. Song, G. Li, B. Liu, H. Deng, B. Xu, *Tetrahedron Lett.* **2010**, *51*, 6641–6645.
- <sup>227</sup> B. S. Kim, C. Jang, D. J. Lee, S. W. Youn, *Chem. Asian J.* **2010**, *5*, 2336–2340.
- <sup>228</sup> N. Borduas, A. J. Lough, V. M. Dong, *Inorg. Chim. Acta* **2011**, *369*, 247–252.



- <sup>229</sup> B. Xiao, T.-J. Gong, J. Xu, Z.-J. Liu, L. Liu, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 1466–1474.
- <sup>230</sup> K. Karami, C. Rizzoli, N. Rahimi, *Transition Met. Chem.* **2011**, *36*, 841–846.
- <sup>231</sup> J.-H. Chu, P.-S. Lin, Y.-M. Lee, W.-T. Shen, M.-J. Wu, *Chem. Eur. J.* **2011**, *17*, 13613–13620.
- <sup>232</sup> X.-G. Zhang, H.-X. Dai, M. Wasa, J.-Q. Yu, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 11948–11951.
- <sup>233</sup> G. Shan, X. Yang, L. Ma, Y. Rao, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 13070–13074.
- <sup>234</sup> L.-S. Zhang, K. Chen, G. Chen, B.-J. Li, S. Luo, Q.-Y. Guo, J.-B. Wei, Z.-J. Shi, *Org. Lett.* **2012**, *15*, 10–13.
- <sup>235</sup> A. John, K. M. Nicholas, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 5600–5605.
- <sup>236</sup> J. R. Schmink, M. T. Tudge, *Tetrahedron Lett.* **2013**, *54*, 15–20.
- <sup>237</sup> N. C. Bruno, M. T. Tudge, S. L. Buchwald, *Chem. Sci.* **2013**, *4*, 916–920.
- <sup>238</sup> J. Albert, S. García, J. Granell, A. Llorca, M. V. Lovelle, V. Moreno, A. Presa, L. Rodríguez, J. Quirante, C. Calvis, R. Messegue, J. Badia, L. Baldomá, *J. Organomet. Chem.* **2013**, *724*, 289–296.
- <sup>239</sup> J.-X. Yan, H. Li, X.-W. Liu, J.-L. Shi, X. Wang, Z.-J. Shi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 4945–4949.
- <sup>240</sup> C. Zhu, Y. Zhang, J. Kan, H. Zhao, W. Su, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 3418–3421.
- <sup>241</sup> W. A. Carole, J. Bradley, M. Sarwar, T. J. Colacot, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 5472–5475.
- <sup>242</sup> Z. Zuo, J. Liu, J. Nan, L. Fan, W. Sun, Y. Wang, X. Luan, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 15385–15389.
- <sup>243</sup> F. Zhou, D.-S. Wang, X. Guan, T. G. Driver, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 4530–4534.
- <sup>244</sup> Y. Wang, J.-Y. Gu, Z.-J. Shi, *Org. Lett.* **2017**, *19*, 1326–1329.
- <sup>245</sup> P.-X. Ling, K. Chen, B.-F. Shi, *Chem. Commun.* **2017**, *53*, 2166–2169.
- <sup>246</sup> J. Jiang, W.-M. Zhang, J.-J. Dai, J. Xu, H.-J. Xu, *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 3622–3630.
- <sup>247</sup> S.-Y. Zhang, Q. Li, G. He, W. A. Nack, G. Chen, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, *137*, 531–539.
- <sup>248</sup> F. Mo, L. J. Trzepkowski, G. Dong, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 13075–13079.
- <sup>249</sup> D. C. Powers, T. Ritter, *Higher Oxidation State Organopalladium and Platinum Chemistry*, Springer Berlin Heidelberg, **2011**, 129–156.
- <sup>250</sup> C. L. Yao, L. P. He, J. D. Korp, J. L. Bear, *Inorg. Chem.* **1988**, *27*, 4389–4395.
- <sup>251</sup> J. F. Berry, E. Bill, E. Bothe, F. A. Cotton, N. S. Dalal, S. A. Ibragimov, N. Kaur, C. Y. Liu, C. A. Murillo, S. Nellutla, et al., *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 1393–1401.
- <sup>252</sup> J. E. Bercaw, A. C. Durrell, H. B. Gray, J. C. Green, N. Hazari, J. A. Labinger, J. R. Winkler, *Inorg. Chem.* **2010**, *49*, 1801–1810.
- <sup>253</sup> D. C. Powers, T. Ritter, *Nat. Chem.* **2009**, *1*, 302–309.
- <sup>254</sup> H. Horino, N. Inoue, *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 4416–4422.
- <sup>255</sup> S. J. Tremont, H. U. Rahman, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, *106*, 5759–5760.
- <sup>256</sup> J. Vicente, I. Saura-Llamas, *Comments Inorg. Chem.* **2007**, *28*, 39–72.
- <sup>257</sup> Y. Boutadla, D. L. Davies, S. A. Macgregor, A. I. Poblador-Bahamonde, *Dalton Trans.* **2009**, 5820.
- <sup>258</sup> A. D. Ryabov, I. K. Sakodinskaya, A. K. Yatsimirsky, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1985**, 2629.
- <sup>259</sup> A. D. Ryabov, *Chem. Rev.* **1990**, *90*, 403–424.
- <sup>260</sup> S. A. Kurzeev, G. M. Kazankov, A. D. Ryabov, *Inorg. Chim. Acta* **2002**, *340*, 192–196.
- <sup>261</sup> D. Lapointe, K. Fagnou, *Chem. Lett.* **2010**, *39*, 1118–1126.
- <sup>262</sup> H.-G. Cheng, S. Chen, R. Chen, Q. Zhou, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 5832–5844.
- <sup>263</sup> J. Wang, G. Dong, *Chem. Rev.* **2019**, *119*, 7478–7528.
- <sup>264</sup> J. Wencel-Delord, T. Dröge, F. Liu, F. Glorius, *Chem. Soc. Rev.* **2011**, *40*, 4740–4761.
- <sup>265</sup> M. Zhang, Y. Zhang, X. Jie, H. Zhao, G. Li, W. Su, *Org. Chem. Front.* **2014**, *1*, 843–895.
- <sup>266</sup> E. M. Ferreira, H. Zhang, B. M. Stoltz, *The Mizoroki–Heck Reaction*, Wiley, **2009**, 345–382.
- <sup>267</sup> C. S. Yeung, V. M. Dong, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1215–1292.
- <sup>268</sup> B.-J. Li, Z.-J. Shi, *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 5588.
- <sup>269</sup> C. Liu, H. Zhang, W. Shi, A. Lei, *Chem. Rev.* **2011**, *111*, 1780–1824.
- <sup>270</sup> T. W. Lyons, M. S. Sanford, *Chem. Rev.* **2010**, *110*, 1147–1169.
- <sup>271</sup> Y. Rao, G. Shan, X. Yang, *Sci. China Chem.* **2014**, *57*, 930–944.
- <sup>272</sup> T. Gensch, M. N. Hopkinson, F. Glorius, J. Wencel-Delord, *Chem. Soc. Rev.* **2016**, *45*, 2900–2936.
- <sup>273</sup> O. Daugulis, H.-Q. Do, D. Shabashov, *Acc. Chem. Res.* **2009**, *42*, 1074–1086.
- <sup>274</sup> O. Daugulis, V. G. Zaitsev, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 4046–4048.
- <sup>275</sup> H. A. Chiong, Q.-N. Pham, O. Daugulis, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 9879–9884.
- <sup>276</sup> D.-D. Li, T.-T. Yuan, G.-W. Wang, *J. Org. Chem.* **2012**, *77*, 3341–3347.
- <sup>277</sup> D. Kalyani, N. R. Deprez, L. V. Desai, M. S. Sanford, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 7330–7331.
- <sup>278</sup> K. L. Hull, E. L. Lanni, M. S. Sanford, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 14047–14049.
- <sup>279</sup> T. Nishikata, A. R. Abela, S. Huang, B. H. Lipshutz, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 4978–4979.
- <sup>280</sup> Z. Shi, B. Li, X. Wan, J. Cheng, Z. Fang, B. Cao, C. Qin, Y. Wang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 5554–5558.
- <sup>281</sup> K. M. Engle, P. S. Thuy-Boun, M. Dang, J.-Q. Yu, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, *133*, 18183–18193.
- <sup>282</sup> S. Yang, B. Li, X. Wan, Z. Shi, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 6066–6067.
- <sup>283</sup> G.-W. Wang, T.-T. Yuan, D.-D. Li, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 1380–1383.
- <sup>284</sup> J. Karthikeyan, C.-H. Cheng, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 9880–9883.
- <sup>285</sup> G. Brasche, J. G. a-Fortanet, *Org. Lett.* **2008**, *10*, 2207–2210.
- <sup>286</sup> B.-J. Li, S.-L. Tian, Z. Fang, Z.-J. Shi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 1115–1118.
- <sup>287</sup> K. L. Hull, M. S. Sanford, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 11904–11905.

- 288 J.-B. Xia, S.-L. You, *Organometallics* **2007**, 26, 4869–4871.
- 289 G. Cai, Y. Fu, Y. Li, X. Wan, Z. Shi, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, 129, 7666–7673.
- 290 M. D. K. Boele, G. P. F. van Strijdonck, A. H. M. de Vries, P. C. J. Kamer, J. G. de Vries, P. W. N. M. van Leeuwen, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, 124, 1586–1587.
- 291 T. Nishikata, B. H. Lipshutz, *Org. Lett.* **2010**, 12, 1972–1975.
- 292 X. Liu, K. K. (Mimi) Hii, *J. Org. Chem.* **2011**, 76, 8022–8026.
- 293 J. Shao, W. Chen, M. A. Giulianotti, R. A. Houghten, Y. Yu, *Org. Lett.* **2012**, 14, 5452–5455.
- 294 J. Wu, X. Cui, L. Chen, G. Jiang, Y. Wu, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 13888–13889.
- 295 F. Roudesly, L. F. Veiros, J. Oble, G. Poli, *Org. Lett.* **2018**, 20, 2346–2350.
- 296 S. H. Cho, S. J. Hwang, S. Chang, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 9254–9256.
- 297 A. García-Rubia, B. Urones, R. Gómez-Arrayás, J. C. Carretero, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 10927–10931.
- 298 X. Cong, J. You, G. Gao, J. Lan, *Chem. Commun.* **2013**, 49, 662–664.
- 299 H.-X. Dai, A. F. Stepan, M. S. Plummer, Y.-H. Zhang, J.-Q. Yu, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 7222–7228.
- 300 C. Wang, H. Ge, *Chem. Eur. J.* **2011**, 17, 14371–14374.
- 301 C. Huang, B. Chattopadhyay, V. Gevorgyan, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 12406–12409.
- 302 B.-F. Shi, N. Maugel, Y.-H. Zhang, J.-Q. Yu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 4882–4886.
- 303 Y. Lu, D.-H. Wang, K. M. Engle, J.-Q. Yu, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 5916–5921.
- 304 K. M. Engle, T.-S. Mei, M. Wasa, J.-Q. Yu, *Acc. Chem. Res.* **2011**, 45, 788–802.
- 305 C. Zhang, J. Ji, P. Sun, *J. Org. Chem.* **2014**, 79, 3200–3205.
- 306 P. Annamalai, K.-C. Hsu, S. Raju, H.-C. Hsiao, C.-W. Chou, G.-Y. Lin, C.-M. Hsieh, P.-L. Chen, Y.-H. Liu, S.-C. Chuang, *J. Org. Chem.* **2018**, 83, 3840–3856.
- 307 Z. Liang, L. Ju, Y. Xie, L. Huang, Y. Zhang, *Chem. Eur. J.* **2012**, 18, 15816–15821.
- 308 M. Miura, T. Tsuda, T. Satoh, M. Nomura, *Chem. Lett.* **1997**, 26, 1103–1104.
- 309 M. Miura, T. Tsuda, T. Satoh, S. Pivsa-Art, M. Nomura, *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 5211–5215.
- 310 S. R. Chidipudi, M. D. Wieczysty, I. Khan, H. W. Lam, *Org. Lett.* **2013**, 15, 570–573.
- 311 Y. Kim, Y. Moon, D. Kang, S. Hong, *Org. Biomol. Chem.* **2014**, 12, 3413–3422.
- 312 S. Kumar, R. K. Saunthwal, M. Mujahid, T. Aggarwal, A. K. Verma, *J. Org. Chem.* **2016**, 81, 9912–9923.
- 313 A. Carral-Menoyo, A. Misol, M. Gómez-Redondo, N. Sotomayor, E. Lete, *J. Org. Chem.* **2019**, 84, 2048–2060.
- 314 M. Pfeffer, *Pure Appl. Chem.* **1992**, 64, 335–342.
- 315 N. Chernyak, V. Gevorgyan, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 5636–5637.
- 316 Y. Minami, Y. Shiraishi, K. Yamada, T. Hiyama, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 6124–6127.
- 317 R. R. Suresh, K. C. K. Swamy, *J. Org. Chem.* **2012**, 77, 6959–6969.
- 318 Y. Minami, K. Yamada, T. Hiyama, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 10611–10615.
- 319 P. Gandeepan, C.-H. Cheng, *Org. Lett.* **2013**, 15, 2084–2087.
- 320 Y. Minami, M. Kanda, T. Hiyama, *Chem. Lett.* **2014**, 43, 181–183.
- 321 Y. Minami, T. Anami, T. Hiyama, *Chem. Lett.* **2014**, 43, 1791–1793.
- 322 C.-H. Jun, J.-B. Hong, Y.-H. Kim, K.-Y. Chung, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, 39, 3440–3442.
- 323 G. Deng, L. Zhao, C.-J. Li, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 6278–6282.
- 324 M.-O. Simon, J.-P. Genet, S. Darses, *Org. Lett.* **2010**, 12, 3038–3041.
- 325 Q. Chen, L. Ilies, E. Nakamura, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 428–429.
- 326 Q. Chen, L. Ilies, N. Yoshikai, E. Nakamura, *Org. Lett.* **2011**, 13, 3232–3234.
- 327 A. S. Tsai, M. E. Tauchert, R. G. Bergman, J. A. Ellman, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 1248–1250.
- 328 Y. Li, B.-J. Li, W.-H. Wang, W.-P. Huang, X.-S. Zhang, K. Chen, Z.-J. Shi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 2115–2119.
- 329 W.-W. Chan, S.-F. Lo, Z. Zhou, W.-Y. Yu, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, 134, 13565–13568.
- 330 Y. Lian, R. G. Bergman, J. A. Ellman, *Chem. Sci.* **2012**, 3, 3088.
- 331 T. K. Hyster, K. E. Ruhl, T. Rovis, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 5364–5367.
- 332 M. Schinkel, I. Marek, L. Ackermann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2013**, 52, 3977–3980.
- 333 Y. Aihara, N. Chatani, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, 135, 5308–5311.
- 334 G. Rouquet, N. Chatani, *Chem. Sci.* **2013**, 4, 2201–2208.
- 335 W. Song, S. Lackner, L. Ackermann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, 53, 2477–2480.
- 336 X. Zhang, Z. Qi, X. Li, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, 53, 10794–10798.
- 337 G. E. M. Crisenza, N. G. McCreanor, J. F. Bower, *J. Am. Chem. Soc.* **2014**, 136, 10258–10261.
- 338 K. Shibata, N. Chatani, *Org. Lett.* **2014**, 16, 5148–5151.
- 339 H. Wang, S. Zhang, Z. Wang, M. He, K. Xu, *Org. Lett.* **2016**, 18, 5628–5631.
- 340 Q. Jiang, T. Guo, K. Wu, Z. Yu, *Chem. Commun.* **2016**, 52, 2913–2915.
- 341 D. Schmiel, H. Butenschön, *Eur. J. Org. Chem.* **2017**, 3041–3048.
- 342 A. J. Paterson, C. J. Heron, C. L. McMullin, M. F. Mahon, N. J. Press, C. G. Frost, *Org. Biomol. Chem.* **2017**, 15, 5993–6000.
- 343 Z. Dong, Z. Ren, S. J. Thompson, Y. Xu, G. Dong, *Chem. Rev.* **2017**, 117, 9333–9403.
- 344 M.-Z. Lu, C.-Q. Wang, S.-J. Song, T.-P. Loh, *Org. Chem. Front.* **2017**, 4, 303–307.
- 345 S. H. Lee, A. Kundu, S. H. Han, N. K. Mishra, K. S. Kim, M. H. Choi, A. K. Pandey, J. S. Park, H. S. Kim, I. S. Kim, *ACS Omega* **2018**, 3, 2661–2672.

- <sup>346</sup> Y. Zhang, J. Feng, C.-J. Li, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 2900–2901.
- <sup>347</sup> Z. Wu, C. Pi, X. Cui, J. Bai, Y. Wu, *Adv. Synth. Catal.* **2013**, *355*, 1971–1976.
- <sup>348</sup> X. Wang, X. Ji, C. Shao, Y. Zhang, Y. Zhang, *Org. Biomol. Chem.* **2017**, *15*, 5616–5624.
- <sup>349</sup> Y.-H. Zhang, B.-F. Shi, J.-Q. Yu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 6097–6100.
- <sup>350</sup> Y. Zhao, G. Chen, *Org. Lett.* **2011**, *13*, 4850–4853.
- <sup>351</sup> X. Chen, C. E. Goodhue, J.-Q. Yu, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 12634–12635.
- <sup>352</sup> R. Giri, N. Maugel, J.-J. Li, D.-H. Wang, S. P. Breazzano, L. B. Saunders, J.-Q. Yu, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 3510–3511.
- <sup>353</sup> P. S. Thuy-Boun, G. Villa, D. Dang, P. Richardson, S. Su, J.-Q. Yu, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 17508–17513.
- <sup>354</sup> D. Tu, X. Cheng, Y. Gao, P. Yang, Y. Ding, C. Jiang, *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 7443–7446.
- <sup>355</sup> B. Lei, X. Wang, L. Ma, H. Jiao, L. Zhu, Z. Li, *Org. Biomol. Chem.* **2017**, *15*, 6084–6088.
- <sup>356</sup> Q.-L. Yang, C.-Z. Li, L.-W. Zhang, Y.-Y. Li, X. Tong, X.-Y. Wu, T.-S. Mei, *Organometallics* **2018**, *38*, 1208–1212.
- <sup>357</sup> Z. Wang, Y. Kuninobu, M. Kanai, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 6140–6143.
- <sup>358</sup> G. Cheng, T.-J. Li, J.-Q. Yu, *J. Am. Chem. Soc.* **2015**, *137*, 10950–10953.
- <sup>359</sup> X. Wang, L. Truesdale, J.-Q. Yu, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 3648–3649.
- <sup>360</sup> X.-G. Zhang, H.-X. Dai, M. Wasa, J.-Q. Yu, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 11948–11951.
- <sup>361</sup> L.-S. Zhang, K. Chen, G. Chen, B.-J. Li, S. Luo, Q.-Y. Guo, J.-B. Wei, Z.-J. Shi, *Org. Lett.* **2012**, *15*, 10–13.
- <sup>362</sup> M. Miura, C.-G. Feng, S. Ma, J.-Q. Yu, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 5258–5261.
- <sup>363</sup> D. C. Simkó, P. Elekes, V. Pázmándi, Z. Novák, *Org. Lett.* **2018**, *20*, 676–679.
- <sup>364</sup> V. V. Zhdankin, *Hypervalent Iodine Chemistry*, John Wiley & Sons Ltd, **2013**.
- <sup>365</sup> U. Ladziata, V. V. Zhdankin, *Arkivoc* **2006**, 26–58.
- <sup>366</sup> D. B. Dess, J. C. Martin, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 4155–4156.
- <sup>367</sup> J. C. Martin, *Science* **1983**, *221*, 509–514.
- <sup>368</sup> C. W. Perkins, J. C. Martin, A. J. Arduengo, W. Lau, A. Alegria, J. K. Kochi, *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 7753–7759.
- <sup>369</sup> IUPAC. Compendium of Chemical Terminology, 2nd ed. (the "Gold Book"). Compiled by A. D. McNaught and A. Wilkinson. Blackwell Scientific Publications, Oxford (**1997**). Online version (2019-) created by S. J. Chalk. DOI: 10.1351/goldbook.L03418
- <sup>370</sup> J. I. Musher, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1969**, *8*, 54–68.
- <sup>371</sup> K. Akiba, Ed. *Chemistry of Hypervalent Compounds*, Wiley, **1998**.
- <sup>372</sup> G. C. Pimentel, *J. Chem. Phys.* **1951**, *19*, 446–448.
- <sup>373</sup> R. J. Hach, R. E. Rundle, *J. Am. Chem. Soc.* **1951**, *73*, 4321–4324.
- <sup>374</sup> B. J. Coe, S. J. Glenwright, *Coord. Chem. Rev.* **2000**, *203*, 5–80.
- <sup>375</sup> N. Santschi, C. Matthey, R. Schwenk, E. Otth, A. Togni, *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 1925–1931.
- <sup>376</sup> C. Willgerodt, *J. Prakt. Chem.* **1885**, *33*, 154–160.
- <sup>377</sup> R. B. Sandin, *Chem. Rev.* **1943**, *32*, 249–276.
- <sup>378</sup> D. F. Banks, *Chem. Rev.* **1966**, *66*, 243–266.
- <sup>379</sup> A. Varvoglis, *Hypervalent Iodine in Organic Synthesis*, Academic Press, **1997**.
- <sup>380</sup> T. Wirth, ed. *Hypervalent Iodine Chemistry*, Springer International Publishing, **2016**.
- <sup>381</sup> A. Yoshimura, V. V. Zhdankin, *Chem. Rev.* **2016**, *116*, 3328–3435.
- <sup>382</sup> E. M. Archer, T. G. van Schalkwyk, *Acta Crystallogr.* **1953**, *6*, 88–92.
- <sup>383</sup> D. A. Bekoe, R. Hulme, *Nature* **1956**, *177*, 1230–1231.
- <sup>384</sup> J. V. Carey, P. A. Chaloner, P. B. Hitchcock, T. Neugebauer, K. R. Seddon, *J. Chem. Res.* **1996**, 358, 2031.
- <sup>385</sup> S. Hoyer, K. Seppelt, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2000**, *39*, 1448–1449.
- <sup>386</sup> I. V. Kazakov, M. Bodensteiner, A. S. Lisovenko, A. V. Suvorov, M. Scheer, G. Balázs, A. Y. Timoshkin, *Inorg. Chem.* **2013**, *52*, 13207–13215.
- <sup>387</sup> T. Birchall, C. S. Frampton, P. Kapoor, *Inorg. Chem.* **1989**, *28*, 636–639.
- <sup>388</sup> V. N. Nemykin, A. Y. Koposov, B. C. Netzel, M. S. Yusubov, V. V. Zhdankin, *Inorg. Chem.* **2009**, *48*, 4908–4917.
- <sup>389</sup> N. W. Alcock, W. D. Harrison, C. Howes, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1984**, 1709–1716.
- <sup>390</sup> N. W. Alcock, R. M. Countryman, S. Esperås, J. F. Sawyer, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1979**, 854–860.
- <sup>391</sup> P. Eisenberger, S. Gischig, A. Togni, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 2579–2586.
- <sup>392</sup> P. J. Stang, A. M. Arif, C. M. Crittall, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1990**, *29*, 287–288.
- <sup>393</sup> N. W. Alcock, R. M. Countryman, *J. Chem. Soc., Dalton Trans.* **1977**, 217–219.
- <sup>394</sup> B. L. Tóth, F. Béke, O. Egyed, A. Bényei, A. Stirling, Z. Novák, *ACS Omega* **2019**, *4*, 9188–9197.
- <sup>395</sup> V. V. Zhdankin, S. A. Erickson, K. J. Hanson, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 4775–4776.
- <sup>396</sup> M. Ochiai, Y. Masaki, M. Shiro, *J. Org. Chem.* **1991**, *56*, 5511–5513.
- <sup>397</sup> E. Stridfeldt, A. Seemann, M. J. Bouma, C. Dey, A. Ertan, B. Olofsson, *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 16066–16070.
- <sup>398</sup> R. L. Amey, J. C. Martin, *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 1779–1784.
- <sup>399</sup> G. F. Koser, in *Halides, Pseudo-Halides and Azides: Vol. 1* (**1983**), John Wiley & Sons, Ltd. 721–811.
- <sup>400</sup> V. Zhdankin, *Curr. Org. Synth.* **2005**, *2*, 121–145.
- <sup>401</sup> F. M. Beringer, M. Mausner, *J. Am. Chem. Soc.* **1958**, *80*, 4535–4536.
- <sup>402</sup> R. A. J. O. Hair, *Mass Spectrometry and Gas-Phase Ion in Chemistry of Hypervalent Halogen Compounds*, Wiley, 2019. DOI: 10.1002/9780470682531.pat0941

- 403 G. F. Koser, R. H. Wettach, C. S. Smith, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 1543–1544.
- 404 C. S. Carman, G. F. Koser, *J. Org. Chem.* **1983**, *48*, 2534–2539.
- 405 M. Ochiai, M. Toyonari, T. Sueda, Y. Kitagawa, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 8421–8424.
- 406 V. W. Pike, F. Butt, A. Shah, D. A. Widdowson, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1999**, 245–248.
- 407 M. A. Carroll, V. W. Pike, D. A. Widdowson, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 5393–5396.
- 408 R. M. Moriarty, J. W. Kosmeder, II. V. Sikervar, *Iodine Tris Trifluoroacetate*, Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis **2014**, DOI 10.1002/047084289X.ri024.pub2.
- 409 T. Hokamp, L. Mollari, L. C. Wilkins, R. L. Melen, T. Wirth, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 8306–8309.
- 410 V. Padelidakis, W. Tyrra, D. Naumann, *J. Fluorine Chem.* **1999**, *99*, 9–15.
- 411 A. K. Mishra, M. M. Olmstead, J. J. Ellison, P. P. Power, *Inorg. Chem.* **1995**, *34*, 3210–3214.
- 412 M. S. Yusubov, L. A. Drygunova, V. V. Zhdankin, *Synthesis* **2004**, 2289–2292.
- 413 M. Zupan, A. Pollak, *J. Fluorine Chem.* **1976**, *7*, 445–447.
- 414 M. D. Hossain, T. Kitamura, *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 7889–7891.
- 415 A. A. Zagulyaeva, M. S. Yusubov, V. V. Zhdankin, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 2119–2122.
- 416 A. Podgoršek, J. Iskra, *Molecules* **2010**, *15*, 2857–2871.
- 417 M. D. Hossain, T. Kitamura, *J. Org. Chem.* **2005**, *70*, 6984–6986.
- 418 H. Togo, M. Iinuma, K. Moriyama, *Synlett* **2012**, *23*, 2663–2666.
- 419 C. Zhang, X.-F. Zhao, *Synthesis* **2007**, 551–557.
- 420 F. Fichter, S. Stern, *Helv. Chim. Acta* **1928**, *11*, 1256–1264.
- 421 M. Elsherbini, B. Winterson, H. Alharbi, A. A. Folgueiras-Amador, C. Génot, T. Wirth, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 9811–9815.
- 422 N. Soldatova, P. Postnikov, O. Kukurina, V. V. Zhdankin, A. Yoshimura, T. Wirth, M. S. Yusubov, *Beilstein J. Org. Chem.* **2018**, *14*, 849–855.
- 423 T. M. Kasumov, V. K. Brel, A. S. K. Nikolai S. Zefirov, *Synthesis* **1995**, 775–776.
- 424 M. D. Hossain, Y. Ikegami, T. Kitamura, *J. Org. Chem.* **2006**, *71*, 9903–9905.
- 425 J. G. Sharefkin, H. Saltzman, *Org. Synth.* **1963**, *43*, 62.
- 426 T. Kitamura, J. Matsuyuki, H. Taniguchi, *Synthesis* **1994**, 147–148.
- 427 R. J. Phipps, N. P. Grimster, M. J. Gaunt, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 8172–8174.
- 428 M. Bielawski, B. Olofsson, *Chem. Commun.* **2007**, 2521.
- 429 M. Bielawski, M. Zhu, B. Olofsson, *Adv. Synth. Catal.* **2007**, *349*, 2610–2618.
- 430 T. L. Seidl, S. K. Sundalam, B. McCullough, D. R. Stuart, *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 1998–2009.
- 431 K. Aradi, B. L. Tóth, G. Tolnai, Z. Novák, *Synlett* **2016**, *27*, 1456–1485.
- 432 F. M. Beringer, A. Brierley, M. Drexler, E. M. Gindler, C. C. Lumpkin, *J. Am. Chem. Soc.* **1953**, *75*, 2708–2712.
- 433 J. R. Crowder, E. E. Glover, M. F. Grundon, H. X. Kaempfen, *J. Chem. Soc.* **1963**, 4578–4585.
- 434 S. K. Sundalam, D. R. Stuart, *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 6456–6466.
- 435 J. Malmgren, S. Santoro, N. Jalalian, F. Himu, B. Olofsson, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 10334–10342.
- 436 J. J. Lubinkowski, C. G. Arrieché, W. E. McEwen, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 2076–2079.
- 437 M. Fujita, E. Mishima, T. Okuyama, *J. Phys. Org. Chem.* **2007**, *20*, 241–244.
- 438 E. Lindstedt, R. Ghosh, B. Olofsson, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 6070–6073.
- 439 Ochiai, M. *Hypervalent Iodine Chemistry: Modern Developments in Organic Synthesis*, T. Wirth (ed), Springer-Verlag Berlin Heidelberg, **2003**.
- 440 L. Chan, A. McNally, Q. Y. Toh, A. Mendoza, M. J. Gaunt, *Chem. Sci.* **2015**, *6*, 1277–1281.
- 441 Z. Gonda, Z. Novák, *Chem. Eur. J.* **2015**, *21*, 16801–16806.
- 442 T. Bihari, B. Babinszki, Z. Gonda, S. Kovács, Z. Novák, A. Stirling, *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 5417–5422.
- 443 Á. Sinai, A. Mészáros, T. Gáti, V. Kudar, A. Palló, Z. Novák, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 5654–5657.
- 444 A. Székely, Á. Sinai, E. Tóth, Z. Novák, *Synthesis* **2014**, *46*, 1871–1880.
- 445 K. Aradi, Z. Novák, *Adv. Synth. Catal.* **2015**, *357*, 371–376.
- 446 Á. Sinai, D. Vangel, T. Gáti, P. Bombicz, Z. Novák, *Org. Lett.* **2015**, *17*, 4136–4139.
- 447 K. Aradi, P. Bombicz, Z. Novák, *J. Org. Chem.* **2016**, *81*, 920–931.
- 448 P. J. Stang, V. V. Zhdankin, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 1123–1178.
- 449 N. S. Pirkuliev, V. K. Brel, N. S. Zefirov, *Russ. Chem. Rev.* **2000**, *69*, 105–120.
- 450 M. Ochiai, *J. Organomet. Chem.* **2000**, *611*, 494–508.
- 451 T. Okuyama, M. Fujita, *Russ. J. Org. Chem.* **2005**, *41*, 1245–1253.
- 452 N. Chatterjee, A. Goswami, *Adv. Synth. Catal.* **2016**, *359*, 358–371.
- 453 J. Thiele, W. Peter, *Liebigs Ann. Chem.* **1909**, *369*, 119–128.
- 454 R. A. Moss, B. Wilk, K. Krogh-Jespersen, J. T. Blair, J. D. Westbrook, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 250–258.
- 455 A.-H. A. Shah, Z. A. Khan, N. Choudhary, C. Lohölter, S. Schäfer, G. P. L. Marie, U. Farooq, B. Witulski, T. Wirth, *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3578–3581.
- 456 P. Stang, J. Ullmannä, *Angew. Chem. Int. Ed.* **1991**, *30*, 1469–1470.
- 457 R. J. Hinkle, P. J. Stang, *Synthesis* **1994**, 313–316.
- 458 X. Huang, X.-H. Xu, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1998**, 3321–3322.
- 459 M. Ochiai, K. Sumi, Y. Nagao, E. Fujita, *Tetrahedron Lett.* **1985**, *26*, 2351–2354.
- 460 M. Ochiai, Y. Takaoka, K. Sumi, Y. Nagao, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1986**, 1382–1384.

- <sup>461</sup> M. Ochiai, Y. Takaoka, Y. Nagao, *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, *110*, 6565–6566.
- <sup>462</sup> M. Ochiai, K. Sumi, Y. Takaoka, M. Kunishima, Y. Nagao, M. Shiro, E. Fujita, *Tetrahedron* **1988**, *44*, 4095–4112.
- <sup>463</sup> I. F. J. D. R. Smithers, *Org. React.* **1989**, *37*, DOI 10.1002/0471264180.or037.02.
- <sup>464</sup> M. Ochiai, K. Oshima, Y. Masaki, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1991**, 869–870.
- <sup>465</sup> S. Thielges, P. Bissere, J. Eustache, *Org. Lett.* **2005**, *7*, 681–684.
- <sup>466</sup> K. C. G. S. Canesi, *1-Cyclohexen-1-ylphenyliodonium Tetrafluoroborate*, Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis **2011**, DOI 10.1002/047084289X.rn01364.
- <sup>467</sup> M. Ochiai, M. Toyonari, T. Nagaoka, D.-W. Chen, M. Kida, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 6709–6712.
- <sup>468</sup> M. Fujita, H. J. Lee, T. Okuyama, *Org. Lett.* **2006**, *8*, 1399–1401.
- <sup>469</sup> A. Abo-Amer, H.-J. Frohn, C. Steinberg, U. Westphal, *J. Fluorine Chem.* **2006**, *127*, 1311–1323.
- <sup>470</sup> M. Yoshida, K. Osafune, S. Hara, *Synthesis* **2007**, 1542–1546.
- <sup>471</sup> S. Shimobaba, R. Tahara, S. Hara, *J. Fluorine Chem.* **2012**, *142*, 105–108.
- <sup>472</sup> K. Miyamoto, Y. Yokota, T. Suefuji, K. Yamaguchi, T. Ozawa, M. Ochiai, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 5447–5453.
- <sup>473</sup> E. Stridfeldt, A. Seemann, M. J. Bouma, C. Dey, A. Ertan, B. Olofsson, *Chem. Eur. J.* **2016**, *22*, 16066–16070.
- <sup>474</sup> K. R. Roh, J. Y. Kim, Y. H. Kim, *Chem. Lett.* **1998**, *27*, 1095–1096.
- <sup>475</sup> I. Papoutsis, S. Spyroudis, A. Varvoglis, *Tetrahedron* **1998**, *54*, 1005–1012.
- <sup>476</sup> O. Neilands, S. V. Belyakov, *Chem. Heterocycl. Compd.* **2000**, *36*, 672–678.
- <sup>477</sup> X. Huang, J.-M. Chen, *Synlett* **2004**, 552–554.
- <sup>478</sup> K. Schank, R. Glock, C. Lick, *Helv. Chim. Acta* **2005**, *88*, 3174–3199.
- <sup>479</sup> E. D. Matveeva, T. A. Podrugina, Y. K. Grishin, A. S. Pavlova, N. S. Zefirov, *Russ. J. Org. Chem.* **2007**, *43*, 201–206.
- <sup>480</sup> M. Ochiai, M. Kunishima, K. Fuji, Y. Nagao, *J. Org. Chem.* **1988**, *53*, 6144–6145.
- <sup>481</sup> T. Kitamura, P. J. Stang, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 1887–1889.
- <sup>482</sup> M. Ochiai, K. Uemura, K. Oshima, Y. Masaki, M. Kunishima, S. Tani, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 4753–4756.
- <sup>483</sup> M. Yoshida, S. Hara, *Org. Lett.* **2003**, *5*, 573–574.
- <sup>484</sup> S. H. Masanori Yoshida Keiji Kawakami, *Synthesis* **2004**, 2821–2824.
- <sup>485</sup> M. Ochiai, M. Hirobe, A. Yoshimura, Y. Nishi, K. Miyamoto, M. Shiro, *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3335–3338.
- <sup>486</sup> T.-H. Nguyen, M. Abarbri, D. Guilloteau, S. Mavel, P. Emond, *Tetrahedron* **2011**, *67*, 3434–3439.
- <sup>487</sup> I. F. D. Hyatt, M. P. Croatt, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 7511–7514.
- <sup>488</sup> T. Kitamura, S. Mizuno, K. Muta, J. Oyamada, *J. Org. Chem.* **2018**, *83*, 2773–2778.
- <sup>489</sup> G. F. Koser, L. Rebrovic, R. H. Wettach, *J. Org. Chem.* **1981**, *46*, 4324–4326.
- <sup>490</sup> L. Rebrovic, G. F. Koser, *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 4700–4702.
- <sup>491</sup> M. Ochiai, M. Kunishima, S. Tani, Y. Nagao, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 3135–3142.
- <sup>492</sup> E. A. Merritt, B. Olofsson, *Eur. J. Org. Chem.* **2011**, 3690–3694.
- <sup>493</sup> K. Mondal, S. C. Pan, *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 2129–2132.
- <sup>494</sup> E. Zawia, W. Moran, *Molecules* **2016**, *21*, 1073.
- <sup>495</sup> E. Zawia, D. J. Hammett, W. J. Moran, *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 3960–3964.
- <sup>496</sup> M. Ochiai, Y. Takaoka, Y. Masaki, M. Inenaga, Y. Nagao, *Tetrahedron Lett.* **1989**, *30*, 6701–6704.
- <sup>497</sup> M. Ochiai, Y. Nishi, M. Hirobe, *Tetrahedron Lett.* **2005**, *46*, 1863–1866.
- <sup>498</sup> J. Wu, X. Deng, H. Hirao, N. Yoshikai, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 9105–9108.
- <sup>499</sup> J. Wu, K. Xu, H. Hirao, N. Yoshikai, *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 1521–1525.
- <sup>500</sup> M. Ochiai, M. Kunishima, K. Fuji, M. Shiro, Y. Nagao, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1988**, 1076–1077.
- <sup>501</sup> M. Ochiai, K. Miyamoto, T. Suefuji, S. Sakamoto, K. Yamaguchi, M. Shiro, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2003**, *42*, 2191–2194.
- <sup>502</sup> K. Miyamoto, T. Okubo, M. Hirobe, M. Kunishima, M. Ochiai, *Tetrahedron* **2010**, *66*, 5819–5826.
- <sup>503</sup> J. D. P. Michael W. Justik Samantha L. Kristufek, *Synthesis* **2010**, 2345–2347.
- <sup>504</sup> P. J. Stang, V. V. Zhdankin, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 4571–4576.
- <sup>505</sup> N. S. Zefirov, A. S. Koz'min, T. Kasumov, K. A. Potekhin, V. D. Sorokin, V. K. Brel, E. V. Abramkin, Y. T. Struchkov, V. V. Zhdankin, P. J. Stang, *J. Org. Chem.* **1992**, *57*, 2433–2437.
- <sup>506</sup> B. L. Williamson, P. J. Stang, A. M. Arif, *J. Am. Chem. Soc.* **1993**, *115*, 2590–2597.
- <sup>507</sup> P. Murch, A. M. Arif, P. J. Stang, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 5959–5965.
- <sup>508</sup> M. Shimizu, Y. Takeda, T. Hiyama, *Chem. Lett.* **2008**, *37*, 1304–1305.
- <sup>509</sup> T. Kitamura, R. Furuki, H. Taniguchi, P. J. Stang, *Tetrahedron Lett.* **1990**, *31*, 703–704.
- <sup>510</sup> T. Kitamura, R. Furuki, H. Taniguchi, P. J. Stang, *Mendeleev Commun.* **1991**, *1*, 148–149.
- <sup>511</sup> T. Kitamura, R. Furuki, L. Zheng, K. Nagata, T. Fukuoka, Y. Fujiwara, H. Taniguchi, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1995**, *68*, 3637–3641.
- <sup>512</sup> V. V. Zhdankin, C. J. Kuehl, A. P. Krasutsky, J. T. Bolz, A. J. Simonsen, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 6547–6551.
- <sup>513</sup> T. M. Kasumov, N. S. Pirgulyev, V. K. Brel, Y. K. Grishin, N. S. Zefirov, P. J. Stang, *Tetrahedron* **1997**, *53*, 13139–13148.
- <sup>514</sup> Y. F. Tsugio Kitamura Masashi Kotani, *Synthesis* **1998**, 1416–1418.
- <sup>515</sup> T. M. K. Namig Sh. Pirgulyev Valery K. Bre., *Synthesis* **1999**, 1297–1299.
- <sup>516</sup> T. Kitamura, R. Furuki, H. Taniguchi, P. J. Stang, *Tetrahedron* **1992**, *48*, 7149–7156.
- <sup>517</sup> F. M. Beringer, R. A. Nathan, *J. Org. Chem.* **1969**, *34*, 685–689.

- 518 F. M. Beringer, R. A. Nathan, *J. Org. Chem.* **1970**, *35*, 2095–2096.
- 519 P. J. Stang, K. Chen, *J. Am. Chem. Soc.* **1995**, *117*, 1667–1668.
- 520 P. J. Stang, B. Olenyuk, K. Chen, *Synthesis* **1995**, 937–938.
- 521 T. Kitamura, M. Kotani, Y. Fujiwara, *Tetrahedron Lett.* **1996**, *37*, 3721–3722.
- 522 N. S. Pirgulyev, V. K. Brel, N. G. Akhmedov, N. S. Zefirov, *Synthesis* **2000**, 81–83.
- 523 V. K. Aggarwal, B. Olofsson, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 5516–5519.
- 524 N. Jalalian, B. Olofsson, *Tetrahedron* **2010**, *66*, 5793–5800.
- 525 M. Ochiai, Y. Kitagawa, S. Yamamoto, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 11598–11604.
- 526 E. A. R. Anne J. McNeil Robert J. Hinkle, *J. Org. Chem.* **2001**, *66*, 5556–5565.
- 527 T. Okuyama, *Acc. Chem. Res.* **2002**, *35*, 12–18.
- 528 M. Fujita, Y. Sakanishi, M. Nishii, H. Yamataka, T. Okuyama, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 8130–8137.
- 529 M. Fujita, K. Ihara, W. H. Kim, T. Okuyama, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2003**, *76*, 1849–1855.
- 530 M. Fujita, H. J. Lee, T. Sugimura, T. Okuyama, *Chem. Commun.* **2007**, 1139–1141.
- 531 J. S. Lodaya, G. F. Koser, *J. Org. Chem.* **1990**, *55*, 1513–1516.
- 532 M. Ochiai, K. Oshima, Y. Masaki, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 7059–7061.
- 533 M. Ochiai, K. Oshima, Y. Masaki, *Chem. Lett.* **1994**, *23*, 871–874.
- 534 M. Ochiai, T. Sueda, K. Uemura, Y. Masaki, *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 2624–2626.
- 535 S. Hara, M. Yoshida, T. Fukuhara, N. Yoneda, *Chem. Commun.* **1998**, 965–966.
- 536 T. Okuyama, T. Takino, K. Sato, M. Ochiai, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 2275–2282.
- 537 T. Okuyama, M. Fujita, R. Gronheid, G. Lodder, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 5125–5129.
- 538 M. Yoshida, A. Komata, S. Hara, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 8636–8645.
- 539 T. Okuyama, M. Fujita, Recent Developments in Carbocation and Onium Ion Chemistry, *ACS Symposium Series*, American Chemical Society, **2007**, Chapter 4, 68–87.
- 540 E. D. Matveeva, T. A. Podrugina, Y. K. Grishin, A. S. Pavlova, N. S. Zefirov, *Russ. J. Org. Chem.* **2007**, *43*, 201–206.
- 541 H. H. Patel, M. S. Sigman, *J. Am. Chem. Soc.* **2016**, *138*, 14226–14229.
- 542 W. Qu, X. Li, *Fluorination of Aryl-Alkenyl-Iodonium Salts for Preparing Alkenyl Fluorides*: Hu J., Umemoto T. (eds) Fluorination. Synthetic Organofluorine Chemistry. Springer Singapore, **2017**, 1–8.
- 543 M. Ochiai, K. Oshima, Y. Masaki, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 7711–7714.
- 544 P. J. Stang, A. Schwarz, T. Blume, V. V. Zhdankin, *Tetrahedron Lett.* **1992**, *33*, 6759–6762.
- 545 P. J. Stang, T. Blume, V. V. Zhdankin, *Synthesis* **1993**, 35–36.
- 546 M. Ochiai, K. Oshima, Y. Masaki, M. Kunishima, S. Tani, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 4829–4830.
- 547 M. Ochiai, Y. Kitagawa, M. Toyonari, K. Uemura, K. Oshima, M. Shiro, *J. Org. Chem.* **1997**, *62*, 8001–8008.
- 548 M. Ochiai, T. Sueda, R. Noda, M. Shiro, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 8563–8567.
- 549 J. Yan, Z.-C. Chen, *Synth. Commun.* **1999**, *29*, 2867–2874.
- 550 P. Zhang, Z. Chen, *J. Chem. Res.* **2003**, 570–571.
- 551 K. Miyamoto, M. Suzuki, T. Suefuji, M. Ochiai, *Eur. J. Org. Chem.* **2013**, 3662–3666.
- 552 T. Guo, Q. Jiang, Z. Yu, *Adv. Synth. Catal.* **2016**, *358*, 3450–3457.
- 553 M. Musiejuk, J. Doroszuk, D. Witt, *RSC Advances* **2018**, *8*, 9718–9722.
- 554 T. Kitamura, M. Kotani, T. Yokoyama, Y. Fujiwara, K. Hori, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 680–681.
- 555 D.-W. Chen, M. Ochiai, *J. Org. Chem.* **1999**, *64*, 6804–6814.
- 556 D. W. Laird, J. C. Gilbert, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 6704–6705.
- 557 C. M. Gampe, S. Boulos, E. M. Carreira, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 4092–4095.
- 558 M. G. Suero, E. D. Bayle, B. S. L. Collins, M. J. Gaunt, *J. Am. Chem. Soc.* **2013**, *135*, 5332–5335.
- 559 D. Holt, M. J. Gaunt, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 7857–7861.
- 560 M. V. Ivanova, A. Bayle, T. Besset, T. Poisson, X. Pannecoucke, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2015**, *54*, 13406–13410.
- 561 S. Pankajakshan, W. L. Ang, S. Sreejith, M. C. Stuparu, T.-P. Loh, *Adv. Synth. Catal.* **2016**, *358*, 3034–3038.
- 562 C. Liu, Q. Wang, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 5118–5121.
- 563 J. Guo, L. Lin, Y. Liu, X. Li, X. Liu, X. Feng, *Org. Lett.* **2016**, *18*, 5540–5543.
- 564 J. Sheng, Y. Wang, X. Su, R. He, C. Chen, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 4824–4828.
- 565 C. J. Teskey, S. M. A. Sohel, D. L. Bunting, S. G. Modha, M. F. Greaney, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, *56*, 5263–5266.
- 566 A. Boelke, L. D. Caspers, B. J. Nachtsheim, *Org. Lett.* **2017**, *19*, 5344–5347.
- 567 J. Wu, K. Xu, H. Hirao, N. Yoshikai, *Chem. Eur. J.* **2017**, *23*, 1521–1525.
- 568 C. Liu, Q. Wang, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2018**, *57*, 4727–4731.
- 569 R. Zhang, Z. Liu, Q. Peng, Y. Zhou, L. Xu, X. Pan, *Org. Biomol. Chem.* **2018**, *16*, 1816–1822.
- 570 A. A. Rajkiewicz, M. Kalek, *Org. Lett.* **2018**, *20*, 1906–1909.
- 571 R. M. Moriarty, W. R. Epa, A. K. Awasthi, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 6315–6317.
- 572 J. H. Ryan, P. J. Stang, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 6162–6165.
- 573 S.-K. Kang, T. Yamaguchi, P.-S. Ho, W.-Y. Kim, H.-C. Ryu, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1998**, 841–842.
- 574 S. Hara, K. Yamamoto, M. Yoshida, T. Fukuhara, N. Yoneda, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 7815–7818.
- 575 N. S. Pirgulyev, V. K. Brel, N. S. Zefirov, P. J. Stang, *Tetrahedron* **1999**, *55*, 12377–12386.
- 576 M. Yoshida, S. Hara, T. Fukuhara, N. Yoneda, *Tetrahedron Lett.* **2000**, *41*, 3887–3890.

- 577 M. Yoshida, A. Komata, S. Hara, *J. Fluorine Chem.* **2004**, *125*, 527–529.
- 578 M. Yoshida, A. Komata, S. Hara, *Tetrahedron* **2006**, *62*, 8636–8645.
- 579 S. Altomonte, S. Telu, S. Lu, V. W. Pike, *J. Org. Chem.* **2017**, *82*, 11925–11932.
- 580 E. Skucas, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 9090–9093.
- 581 A. Saito, A. Taniguchi, Y. Kambara, Y. Hanzawa, *Org. Lett.* **2013**, *15*, 2672–2675.
- 582 V. V. Zhdankin, R. Tykwinski, R. Caple, B. Berglund, A. S. Koz'min, N. S. Zefirov, *Tetrahedron Lett.* **1988**, *29*, 3703–3704.
- 583 V. V. Zhdankin, M. Mullikin, R. Tykwinski, B. Berglund, R. Caple, N. S. Zefirov, A. S. Koz'min, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 2605–2608.
- 584 J. L. Cotter, L. J. Andrews, R. M. Keefer, *J. Am. Chem. Soc.* **1962**, *84*, 4692–4697.
- 585 G. A. Olah, J. R. DeMember, *J. Am. Chem. Soc.* **1969**, *91*, 2113–2115.
- 586 J. A. Gibson, A. F. Janzen, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1973**, 739a.
- 587 G. A. Olah, *Halonium Ions (Reactive Intermediates in Organic Chemistry)*, Wiley, **1975**.
- 588 D. Naumann, H. H. Heinsen, E. Lehmann, *J. Fluorine Chem.* **1976**, *8*, 243–253.
- 589 D. G. Morris, A. G. Shepherd, *J. Chem. Soc., Chem. Commun.* **1981**, 1250.
- 590 G. W. Bradley, J. H. Holloway, H. J. Koh, D. G. Morris, P. G. Watson, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. I* **1992**, 3001.
- 591 V. V. Zhdankin, C. J. Kuehl, A. J. Simonsen, *Main Group Chem.* **1996**, *1*, 349–352.
- 592 R. Minkwitz, M. Berkei, *Inorg. Chem.* **1998**, *37*, 5247–5250.
- 593 R. Minkwitz, M. Berkei, *Inorg. Chem.* **1999**, *38*, 5041–5044.
- 594 G. Asensio, C. Andreu, C. Boix-Bernardini, R. Mello, M. E. González-Núñez, *Org. Lett.* **1999**, *1*, 2125–2128.
- 595 V. Montanari, D. D. DesMarteau, W. T. Pennington, *J. Mol. Struct.* **2000**, *550–551*, 337–348.
- 596 R. Minkwitz, M. Berkei, *Inorg. Chem.* **2001**, *40*, 36–38.
- 597 V. V. Zhdankin, J. A. Callies, K. J. Hanson, J. Bruno, *Tetrahedron Lett.* **1999**, *40*, 1839–1842.
- 598 R. M. Moriarty, R. K. Vaid, *Synthesis* **1990**, 431–447.
- 599 P. Kirsch, *Modern Fluoroorganic Chemistry*, Wiley-VCH, **2013**.
- 600 I. Kietlsch, P. Eisenberger, A. Togni, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 754–757.
- 601 K. Stanek, R. Koller, A. Togni, *J. Org. Chem.* **2008**, *73*, 7678–7685.
- 602 S. Capone, I. Kietlsch, O. Flögel, G. Lelais, A. Togni, D. Seebach, *Helv. Chim. Acta* **2008**, *91*, 2035–2056.
- 603 P. Eisenberger, I. Kietlsch, N. Armanino, A. Togni, *Chem. Commun.* **2008**, 1575.
- 604 A. Togni, J. Cvengroš, D. Stolz, *Synthesis* **2009**, 2818–2824.
- 605 R. Koller, Q. Huchet, P. Battaglia, J. M. Welch, A. Togni, *Chem. Commun.* **2009**, 5993.
- 606 N. Armanino, R. Koller, A. Togni, *Organometallics* **2010**, *29*, 1771–1777.
- 607 S. Fantasia, J. M. Welch, A. Togni, *J. Org. Chem.* **2010**, *75*, 1779–1782.
- 608 K. Niedermann, N. Früh, E. Vinogradova, M. S. Wiehn, A. Moreno, A. Togni, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *50*, 1059–1063.
- 609 K. Niedermann, J. M. Welch, R. Koller, J. Cvengroš, N. Santschi, P. Battaglia, A. Togni, *Tetrahedron* **2010**, *66*, 5753–5761.
- 610 M. S. Wiehn, E. V. Vinogradova, A. Togni, *J. Fluorine Chem.* **2010**, *131*, 951–957.
- 611 A. E. Allen, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 4986–4987.
- 612 N. Shibata, A. Matsnev, D. Cahard, *Beilstein J. Org. Chem.* **2010**, *6*, 65. DOI 10.3762/bjoc.6.65.
- 613 N. Santschi, A. Togni, *J. Org. Chem.* **2011**, *76*, 4189–4193.
- 614 E. Mejía, A. Togni, *ACS Catalysis* **2012**, *2*, 521–527.
- 615 Y. Li, A. Studer, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 8221–8224.
- 616 J. Charpentier, N. Früh, A. Togni, *Chem. Rev.* **2014**, *115*, 650–682.
- 617 S. Barata-Vallejo, B. Lantaño, A. Postigo, *Chem. Eur. J.* **2014**, *20*, 16806–16829.
- 618 A. Prieto, O. Baudoin, D. Bouyssi, N. Monteiro, *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 869–881.
- 619 M. Khalid, S. Mohammed, *Orient. J. Chem.* **2018**, *34*, 2708–2715. DOI: 10.13005/ojc/340603
- 620 L. M. Yagupolskii, I. I. Maletina, N. V. Kondratenko, V. V. Orda, *Synthesis* **1978**, 835–837.
- 621 T. Umemoto, *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 1757–1778.
- 622 T. Umemoto, *J. Fluorine Chem.* **2014**, *167*, 3–15.
- 623 T. Umemoto, Y. Kuriu, H. Shuyama, O. Miyano, S.-I. Nakayama, *J. Fluorine Chem.* **1982**, *20*, 695–698.
- 624 T. Umemoto, *Tetrahedron Lett.* **1984**, *25*, 81–82.
- 625 T. Umemoto, Y. Kuriu, H. Shuyama, O. Miyano, S.-I. Nakayama, *J. Fluorine Chem.* **1986**, *31*, 37–56.
- 626 V. V. Zhdankin, C. J. Kuehl, J. T. Bolz, N. S. Zefirov, *Mendeleev Commun.* **1994**, *4*, 165–166.
- 627 V. V. Zhdankin, C. Kuehl, *Tetrahedron Lett.* **1994**, *35*, 1809–1812.
- 628 C. J. Kuehl, J. T. Bolz, V. V. Zhdankin, *Synthesis* **1995**, 312–316.
- 629 T. Umemoto, Y. Kuriu, H. Shuyama, *Chem. Lett.* **1981**, *10*, 1663–1666.
- 630 T. Umemoto, Y. Kuriu, O. Miyano, *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 3579–3582.
- 631 T. Umemoto, Y. Kuriu, S. Nakayama, *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 1169–1172.
- 632 T. Umemoto, Y. Kuriu, S. Nakayama, *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 4101–4102.
- 633 T. Umemoto, Y. Kuriu, S. Nakayama, O. Miyano, *Tetrahedron Lett.* **1982**, *23*, 1471–1474.
- 634 T. Umemoto, Y. Kuriu, *Tetrahedron Lett.* **1981**, *22*, 5197–5200.
- 635 T. Umemoto, Y. Gotoh, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1986**, *59*, 439–445.

- 636 T. Umemoto, Y. Gotoh, *J. Fluorine Chem.* **1985**, 28, 235–239.
- 637 T. Umemoto, Y. Gotoh, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1987**, 60, 3307–3313.
- 638 V. V. Zhdankin, C. J. Kuehl, A. J. Simonsen, *Tetrahedron Lett.* **1995**, 36, 2203–2206.
- 639 V. V. Zhdankin, C. J. Kuehl, A. J. Simonsen, *J. Org. Chem.* **1996**, 61, 8272–8276.
- 640 I. Papoutsis, S. Spyroudis, A. Varvoglis, J. A. Callies, V. V. Zhdankin, *Tetrahedron Lett.* **1997**, 38, 8401–8404.
- 641 T. Umemoto, Y. Gotoh, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1991**, 64, 2008–2010.
- 642 T. Fuchigami, S. Ichikawa, *J. Org. Chem.* **1994**, 59, 607–615.
- 643 V. Montanari, G. Resnati, *Tetrahedron Lett.* **1994**, 35, 8015–8018.
- 644 D. D. DesMarteau, V. Montanari, *Chem. Commun.* **1998**, 2241–2242.
- 645 V. Montanari, K. Kumar, *J. Am. Chem. Soc.* **2004**, 126, 9528–9529.
- 646 G. L. Tolnai, A. Székely, Z. Makó, T. Gáti, J. Daru, T. Bihari, A. Stirling, Z. Novák, *Chem. Commun.* **2015**, 51, 4488–4491.
- 647 J. Wang, M. Sánchez-Roselló, J. L. Aceña, C. del Pozo, A. E. Sorochinsky, S. Fustero, V. A. Soloshonok, H. Liu, *Chem. Rev.* **2013**, 114, 2432–2506.
- 648 Y. Zhou, J. Wang, Z. Gu, S. Wang, W. Zhu, J. L. Aceña, V. A. Soloshonok, K. Izawa, H. Liu, *Chem. Rev.* **2016**, 116, 422–518.
- 649 K. Muller, C. Faeh, F. Diederich, *Science* **2007**, 317, 1881–1886.
- 650 S. Purser, P. R. Moore, S. Swallow, V. Gouverneur, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, 37, 320–330.
- 651 D. O. Hagan, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, 37, 308–319.
- 652 E. P. Gillis, K. J. Eastman, M. D. Hill, D. J. Donnelly, N. A. Meanwell, *J. Med. Chem.* **2015**, 58, 8315–8359.
- 653 N. A. Meanwell, *J. Med. Chem.* **2018**, 61, 5822–5880.
- 654 European Bioinformatics Institute ChEMBL <https://www.ebi.ac.uk> keresés 2019.07.04: Query: FC(F)(F)CC1C=CC=CC=1 55 találat. Query: FC(F)(F)C1C=CC=CC=1 30001 találat, szűrés Phase I-IV: 71 találat.
- 655 V. C. R. Mcloughlin, J. Thrower, *Tetrahedron* **1969**, 25, 5921–5940.
- 656 A. Ando, T. Miki, I. Kumadaki, *J. Org. Chem.* **1988**, 53, 3637–3639.
- 657 K. Uneyama, M. Momota, K. Hayashida, T. Itoh, *J. Org. Chem.* **1990**, 55, 5364–5368.
- 658 T. Okano, K. Ito, T. Ueda, H. Muramatsu, *J. Fluorine Chem.* **1986**, 32, 377–388.
- 659 B. V. Nguyen, D. J. Burton, *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 7758–7764.
- 660 G. G. Dubinina, H. Furutachi, D. A. Vicic, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 8600–8601.
- 661 H. Kawai, T. Furukawa, Y. Nomura, E. Tokunaga, N. Shibata, *Org. Lett.* **2011**, 13, 3596–3599.
- 662 Y. Fujiwara, J. A. Dixon, F. O'Hara, E. D. Funder, D. D. Dixon, R. A. Rodriguez, R. D. Baxter, B. Herlé, N. Sach, M. R. Collins, Y. Ishihara, P. S. Baran, *Nature* **2012**, 492, 95–99.
- 663 O. Lukin, P. Mykhailiuk, S. Trofymchuk, A. Bezudny, Y. Pustovit, A. Boyko, A. Chekotylo, A. Tolmachev, *Synthesis* **2012**, 44, 1974–1976.
- 664 X. Jiang, F.-L. Qing, *Beilstein J. Org. Chem.* **2013**, 9, 2862–2865.
- 665 S. Xu, H.-H. Chen, J.-J. Dai, H.-J. Xu, *Org. Lett.* **2014**, 16, 2306–2309.
- 666 T. Keumi, M. Shimada, M. Takahashi, H. Kitajima, *Chem. Lett.* **1990**, 19, 783–786.
- 667 T. F. McGrath, R. Levine, *J. Am. Chem. Soc.* **1955**, 77, 3656–3658.
- 668 L. S. Chen, G. J. Chen, C. Tamborski, *J. Fluorine Chem.* **1981**, 18, 117–129.
- 669 G. Friour, G. Cahiez, J. F. Normant, *Synthesis* **1984**, 37–40.
- 670 D. D. Tanner, H. K. Singh, *J. Org. Chem.* **1986**, 51, 5182–5186.
- 671 X. Creary, *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 5026–5030.
- 672 K. Uneyama, M. Momota, *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 2265–2266.
- 673 Y. Gong, K. Kato, *Synlett* **2002**, 431–434.
- 674 C. M. Marrodan, D. Berti, F. Liguori, P. Barbaro, *Catal. Sci. Technol.* **2012**, 2, 2279.
- 675 E. Emer, J. Twilton, M. Tredwell, S. Calderwood, T. L. Collier, B. Liégault, M. Taillefer, V. Gouverneur, *Org. Lett.* **2014**, 16, 6004–6007.
- 676 G. Argouarch, *New J. Chem.* **2019**, 43, 11041–11044.
- 677 A.-C. Cantet, J.-P. Gesson, B. Renoux, M.-P. Jouannetaud, *Tetrahedron Lett.* **2007**, 48, 5255–5260.
- 678 L. Zhu, Y. Li, Y. Zhao, J. Hu, *Tetrahedron Lett.* **2010**, 51, 6150–6152.
- 679 P. J. Riss, F. I. Aigbirhio, *Chem. Commun.* **2011**, 47, 11873.
- 680 M.-O. Turcotte-Savard, J.-F. Paquin, *Org. Biomol. Chem.* **2013**, 11, 1367–1375.
- 681 Q.-Q. Zhang, S.-Y. Chen, E. Lin, H. Wang, Q. Li, *Org. Lett.* **2019**, 21, 3123–3126.
- 682 W.-J. Yoo, J. Kondo, J. A. Rodríguez-Santamaría, T. V. Q. Nguyen, S. Kobayashi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, 58, 6772–6775.
- 683 Y. Qiao, T. Si, M.-H. Yang, R. A. Altman, *J. Org. Chem.* **2014**, 79, 7122–7131.
- 684 Y. Kobayashi, K. Yamamoto, I. Kumadaki, *Tetrahedron Lett.* **1979**, 20, 4071–4072.
- 685 N. V. Kondratenko, E. P. Vechirko, L. M. Yagupolskii, *Synthesis* **1980**, 932–933.
- 686 S. De-Bao, D. Jian-Xiang, C. Qing-Yun, *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 7689–7690.
- 687 H. Urata, T. Fuchikami, *Tetrahedron Lett.* **1991**, 32, 91–94.
- 688 J.-X. Duan, D.-B. Su, Q.-Y. Chen, *J. Fluorine Chem.* **1993**, 61, 279–284.
- 689 J.-X. Duan, Q.-Y. Chen, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1994**, 725–730.
- 690 J. M. Paratian, E. Labbé, S. Sibille, J. Périchon, *J. Organomet. Chem.* **1995**, 489, 137–143.



- <sup>691</sup> Z.-Y. Long, J.-X. Duan, Y.-B. Lin, C.-Y. Guo, Q.-Y. Chen, *J. Fluorine Chem.* **1996**, *78*, 177–181.
- <sup>692</sup> J. Kim, J. M. Shreeve, *Org. Biomol. Chem.* **2004**, *2*, 2728–2734.
- <sup>693</sup> M. M. Kremlev, W. Tyrra, A. I. Mushta, D. Naumann, Y. L. Yagupolskii, *J. Fluorine Chem.* **2010**, *131*, 212–216.
- <sup>694</sup> M. M. Kremlev, A. I. Mushta, W. Tyrra, Y. L. Yagupolskii, D. Naumann, A. Möller, *J. Fluorine Chem.* **2012**, *133*, 67–71.
- <sup>695</sup> L. Zhu, S. Liu, J. T. Douglas, R. A. Altman, *Chem. Eur. J.* **2013**, *19*, 12800–12805.
- <sup>696</sup> Y. Miyake, S. Ota, M. Shibata, K. Nakajima, Y. Nishibayashi, *Org. Biomol. Chem.* **2014**, *12*, 5594–5596.
- <sup>697</sup> J.-L. Li, X.-J. Yang, Y. Wang, J.-T. Liu, *J. Fluorine Chem.* **2015**, *178*, 254–259.
- <sup>698</sup> B. R. Ambler, L. Zhu, R. A. Altman, *J. Org. Chem.* **2015**, *80*, 8449–8457.
- <sup>699</sup> C.-S. Wang, H. Wang, C. Yao, *RSC Adv.* **2015**, *5*, 24783–24787.
- <sup>700</sup> G. Zhao, H. Wu, Z. Xiao, Q.-Y. Chen, C. Liu, *RSC Adv.* **2016**, *6*, 50250–50254.
- <sup>701</sup> X. Tan, Z. Liu, H. Shen, P. Zhang, Z. Zhang, C. Li, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 12430–12433.
- <sup>702</sup> H. Liu, L. Ge, D.-X. Wang, N. Chen, C. Feng, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 3918–3922.
- <sup>703</sup> M. Paeth, S. B. Tyndall, L.-Y. Chen, J.-C. Hong, W. P. Carson, X. Liu, X. Sun, J. Liu, K. Yang, E. M. Hale, D. L. Tierney, B. Liu, Z. Cao, M.-J. Cheng, W. A. Goddard, W. Liu, *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 3153–3159.
- <sup>704</sup> F. de Azambuja, S. M. Lovrien, P. Ross, B. R. Ambler, R. A. Altman, *J. Org. Chem.* **2019**, *84*, 2061–2071.
- <sup>705</sup> A. Prieto, D. Bouyssi, N. Monteiro, *Asian J. Org. Chem.* **2016**, *5*, 742–745.
- <sup>706</sup> E. Nogami, Y. Washimi, T. Yamazaki, T. Kubota, T. Yajima, *Tetrahedron Lett.* **2016**, *57*, 2624–2627.
- <sup>707</sup> B. Li, D. Fan, C. Yang, W. Xia, *Org. Biomol. Chem.* **2016**, *14*, 5293–5297.
- <sup>708</sup> T. Ide, S. Masuda, Y. Kawato, H. Egami, Y. Hamashima, *Org. Lett.* **2017**, *19*, 4452–4455.
- <sup>709</sup> H. Shen, Z. Liu, P. Zhang, X. Tan, Z. Zhang, C. Li, *J. Am. Chem. Soc.* **2017**, *139*, 9843–9846.
- <sup>710</sup> S. Guo, D. I. AbuSalim, S. P. Cook, *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 12378–12382.
- <sup>711</sup> J. Mateos, A. Cherubini-Celli, T. Carofiglio, M. Bonchio, N. Marino, X. Companyó, L. Dell’Amico, *Chem. Commun.* **2018**, *54*, 6820–6823.
- <sup>712</sup> M. Paeth, W. Carson, J.-H. Luo, D. Tierney, Z. Cao, M.-J. Cheng, W. Liu, *Chem. Eur. J.* **2018**, *24*, 11559–11563.
- <sup>713</sup> J. A. Kautzky, T. Wang, R. W. Evans, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2018**, *140*, 6522–6526.
- <sup>714</sup> D. J. P. Kornfilt, D. W. C. MacMillan, *J. Am. Chem. Soc.* **2019**, *141*, 6853–6858.
- <sup>715</sup> H. Liu, L. Ge, D.-X. Wang, N. Chen, C. Feng, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 3918–3922.
- <sup>716</sup> Z. Liu, H. Xiao, B. Zhang, H. Shen, L. Zhu, C. Li, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, *58*, 2510–2513.
- <sup>717</sup> Y. Zhao, J. Hu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2012**, *51*, 1033–1036.
- <sup>718</sup> A. Liang, X. Li, D. Liu, J. Li, D. Zou, Y. Wu, Y. Wu, *Chem. Commun.* **2012**, *48*, 8273–8275.
- <sup>719</sup> F. Leng, Y. Wang, H. Li, J. Li, D. Zou, Y. Wu, Y. Wu, *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 10697.
- <sup>720</sup> H. Zhang, P. Chen, G. Liu, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 10174–10178.
- <sup>721</sup> W. Song, S. Lackner, L. Ackermann, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 2477–2480.
- <sup>722</sup> M. Schmeisser, K. Dahmen, P. Sartori, *Chem. Ber.* **1967**, *100*, 1633–1637.
- <sup>723</sup> M. Schmeisser, K. Dahme, P. Sartori, *Chem. Ber.* **1970**, *103*, 307–311.
- <sup>724</sup> W. Tyrra, D. Naumann, S. Kremer, J. Hermle, V. Treutlein, I. Pantenburg, H. T. M. Fischer, H. Scherer, *Z. Anorg. Allg. Chem.* **2012**, *638*, 580–588.
- <sup>725</sup> H. Tohma, H. Morioka, Y. Harayama, M. Hashizume, Y. Kita, *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 6899–6902.
- <sup>726</sup> M. M. Konnick, B. G. Hashiguchi, D. Devarajan, N. C. Boaz, T. B. Gunnoe, J. T. Groves, N. Gunsalus, D. H. Ess, R. A. Periana, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2014**, *53*, 10490–10494.
- <sup>727</sup> D. C. Powers, E. Lee, A. Ariafard, M. S. Sanford, B. F. Yates, A. J. Canty, T. Ritter, *J. Am. Chem. Soc.* **2012**, *134*, 12002–12009.
- <sup>728</sup> S. Cai, C. Chen, Z. Sun, C. Xi, *Chem. Commun.* **2013**, *49*, 4552–4554.
- <sup>729</sup> L. Hu, X. Chen, Q. Gui, Z. Tan, G. Zhu, *Chem. Commun.* **2016**, *52*, 6845–6848.
- <sup>730</sup> Zs. Gonda, G. L. Tolnai, Z. Novák, *Chem. Eur. J.* **2010**, *16*, 11822–11826.
- <sup>731</sup> J. Váňa, T. Terencio, V. Petrović, O. Tischler, Z. Novák, J. Roithová, *Organometallics* **2017**, *36*, 2072–2080.
- <sup>732</sup> O. Tischler, Z. Bokányi, Z. Novák, *Organometallics* **2016**, *35*, 741–746.
- <sup>733</sup> R. Giri, J. K. Lam, J.-Q. Yu, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 686–693.
- <sup>734</sup> F. W. Patureau, F. Glorius, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 9982–9983.
- <sup>735</sup> B. L. Tóth, S. Kovács, G. Sályi, Z. Novák, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2016**, *55*, 1988–1992.
- <sup>736</sup> S. Kovács, B. L. Tóth, G. Borsik, T. Bihari, N. V. May, A. Stirling, Z. Novák, *Adv. Synth. Catal.* **2017**, *359*, 527–532.
- <sup>737</sup> W. Dmowski, *J. Fluorine Chem.* **1985**, *29*, 273–286.
- <sup>738</sup> W. R. Dolbier Jr., T. A. Gray, K. Onnishi, *Synthesis* **1987**, 956–958.
- <sup>739</sup> G. E. Carr, R. D. Chambers, T. F. Holmes, D. G. Parker, *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1* **1988**, 921.
- <sup>740</sup> I. H. Jeong, Y. S. Park, M. S. Kim, Y. S. Song, *J. Fluorine Chem.* **2003**, *120*, 195–209.
- <sup>741</sup> N. V. Kirij, D. A. Dontsova, N. V. Pavlenko, Y. L. Yagupolskii, H. Scherer, W. Tyrra, D. Naumann, *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 2267–2272.
- <sup>742</sup> G. K. S. Prakash, T. Mathew, *Sodium Trifluoroacetate*, Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis **2010**, DOI 10.1002/047084289X.rm01136.
- <sup>743</sup> A. A. Goldberg, V. M. Muzalevskiy, A. V. Shastin, E. S. Balenkova, V. G. Nenajdenko, *J. Fluorine Chem.* **2010**, *131*, 384–388.

- <sup>744</sup> V. M. Muzalevskiy, N. G. Shikhaliev, A. M. Magerramov, N. V. Gurbanova, S. D. Geydarova, E. S. Balenkova, A. V. Shastin, V. G. Nenajdenko, *Russ. Chem. Bull.* **2013**, 62, 678–682.
- <sup>745</sup> M. Sandzhieva, D. S. Ryabukhin, V. M. Muzalevskiy, E. V. Grinenko, V. G. Nenajdenko, A. V. Vasilyev, *Tetrahedron Lett.* **2016**, 57, 1129–1132.
- <sup>746</sup> L.-H. Wu, J.-K. Cheng, L. Shen, Z.-L. Shen, T.-P. Loh, *Adv. Synth. Catal.* **2018**, 360, 3894–3899.
- <sup>747</sup> Y. H. Jin, S. H. Lee, S. L. Jeon, I. H. Jeong, *Bull. Korean Chem. Soc.* **2018**, 39, 567–570.
- <sup>748</sup> L.-F. Jiang, B.-T. Ren, B. Li, G.-Y. Zhang, Y. Peng, Z.-Y. Guan, Q.-H. Deng, *J. Org. Chem.* **2019**, 84, 6557–6564.
- <sup>749</sup> Y. Li, D.-H. Tu, Y.-J. Gu, B. Wang, Y.-Y. Wang, Z.-T. Liu, Z.-W. Liu, J. Lu, *Eur. J. Org. Chem.* **2015**, 4340–4343.
- <sup>750</sup> S. Ogawa, R. Narushima, Y. Arai, *J. Am. Chem. Soc.* **1984**, 106, 5760–5762.
- <sup>751</sup> W. Rauf, A. L. Thompson, J. M. Brown, *Chem. Commun.* **2009**, 3874–3876.
- <sup>752</sup> F. W. Patureau, F. Glorius, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, 132, 9982–9983.
- <sup>753</sup> B. Xiao, Y.-M. Li, Z.-J. Liu, H.-Y. Yang, Y. Fu, *Chem. Commun.* **2012**, 48, 4854–4856.
- <sup>754</sup> J. A. Leitch, P. B. Wilson, C. L. McMullin, M. F. Mahon, Y. Bhonoah, I. H. Williams, C. G. Frost, *ACS Catal.* **2016**, 6, 5520–5529.
- <sup>755</sup> Y.-H. Sun, T.-Y. Sun, Y.-D. Wu, X. Zhang, Y. Rao, *Chem. Sci.* **2016**, 7, 2229–2238.
- <sup>756</sup> S. R. LaPlante, P. J. Edwards, L. D. Fader, A. Jakalian, O. Hucke, *ChemMedChem* **2011**, 6, 505–513.
- <sup>757</sup> A. Iida, M. Matsuoka, H. Hasegawa, N. Vanthuyne, D. Farran, C. Roussel, O. Kitagawa, *J. Org. Chem.* **2019**, 84, 3169–3175.
- <sup>758</sup> J. E. D. A. Mazzanti, L. R. Orelli, M. Mancinelli, *ACS Omega* **2019**, 4, 4712–4720.
- <sup>759</sup> J. Luo, T. Zhang, L. Wang, G. Liao, Q.-J. Yao, Y.-J. Wu, B.-B. Zhan, Y. Lan, X.-F. Lin, B.-F. Shi, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2019**, 58, 6708–6712.
- <sup>760</sup> B. P. Mathew, H. J. Yang, J. Kim, J. B. Lee, Y.-T. Kim, S. Lee, C. Y. Lee, W. Choe, K. Myung, J.-U. Park, S. Y. Hong, *Angew. Chem. Int. Ed.* **2017**, 56, 5007–5011.
- <sup>761</sup> V. G. Zaitsev, O. Daugulis, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, 127, 4156–4157.
- <sup>762</sup> K. Aradi, Á. Mészáros, B. L. Tóth, Z. Vincze, Z. Novák, *J. Org. Chem.* **2017**, 82, 11752–11764.
- <sup>763</sup> Q.-Y. Han, X. Hu, X.-S. Xue, C.-L. Zhao, C.-P. Zhang, *Asian J. Org. Chem.* **2019**, 8, 665–670.
- <sup>764</sup> M. Maraswami, S. Pankajakshan, G. Chen, T.-P. Loh, *Org. Lett.* **2017**, 19, 4223–4226.
- <sup>765</sup> S. Maiti, J. Kim, J.-H. Park, D. Nam, J. B. Lee, Y.-J. Kim, J.-M. Kee, J. K. Seo, K. Myung, J.-U. Rohde, et al., *J. Org. Chem.* **2019**, 84, 6737–6751.
- <sup>766</sup> A. J. Borah, Z. Shi, *Chem. Commun.* **2017**, 53, 3945–3948.
- <sup>767</sup> D. Wen, B. Yuan, R. He, W. Shen, M. Li, *Tetrahedron Lett.* **2018**, 59, 462–468.
- <sup>768</sup> CYLview, 1.0b; Legault, C. Y., Université de Sherbrooke, 2009 (<http://www.cylview.org>)
- <sup>769</sup> E. J. Corey, A. Venkateswarlu, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 6190–6191.
- <sup>770</sup> A. Stern, J. S. Swenton, *J. Org. Chem.* **1987**, 52, 2763–2768.
- <sup>771</sup> M. K. Manna, A. Hossain, R. Jana, *Org. Lett.* **2015**, 17, 672–675.
- <sup>772</sup> B. Thavonekham, *Synthesis* **1997**, 1189–1194.
- <sup>773</sup> F. Yang, F. Song, W. Li, J. Lan, J. You, *RSC Adv.* **2013**, 3, 9649–9652.
- <sup>774</sup> V. M. Dupre, J. P. E. Pechmeze, R. F. M. Sureau, *Fluorinated Indazole Derivatives and a Process for Their Preparation*, 1977, US4051145A.



# ADATLAP

## a doktori értekezés nyilvánosságra hozatalához\*

### I. A doktori értekezés adatai

A szerző neve: Tóth Balázs László

MTMT-azonosító: 10053992

A doktori értekezés címe és alcíme: Aromás vegyületek regioszelektív funkcionálizálása nemszimmetrikus jodóniumsók felhasználásával

DOI-azonosító<sup>46</sup>: 10.15476/ELTE.2019.213

A doktori iskola neve: Hevesy György Kémia Doktori Iskola

A doktori iskolán belüli doktori program neve Szintetikus kémia, szerves és biomolekuláris kémia doktori program

A témavezető neve és tudományos fokozata: Dr. Novák Zoltán, egyetemi docens

A témavezető munkahelye: ELTE TTK, Kémiai Intézet, Szerves Kémiai Tanszék

### II. Nyilatkozatok

#### 1. A doktori értekezés szerzőjeként

a) hozzájárok, hogy a doktori fokozat megszerzését követően a doktori értekezésem és a tézisek nyilvánosságra kerüljenek az ELTE Digitális Intézményi Tudástárban. Felhatalmazom a Természettudományi kar Dékáni Hivatali Doktori, Habilitációs és Nemzetközi Ügyek Csoportjának ügyintézőjét, hogy az értekezést és a téziseket feltöltse az ELTE Digitális Intézményi Tudástárba, és ennek során kitöltse a feltöltéshez szükséges nyilatkozatokat.

b) kérem, hogy a mellékelt kérelemben részletezett szabadalmi, illetőleg oltalmi bejelentés közzétételéig a doktori értekezést ne bocsássák nyilvánosságra az Egyetemi Könyvtárban és az ELTE Digitális Intézményi Tudástárban;

c) kérem, hogy a nemzetbiztonsági okból minősített adatot tartalmazó doktori értekezést a minősítés (dátum)-ig tartó időtartama alatt ne bocsássák nyilvánosságra az Egyetemi Könyvtárban és az ELTE Digitális Intézményi Tudástárban;

d) kérem, hogy a mű kiadására vonatkozó mellékelt kiadó szerződésre tekintettel a doktori értekezést a könyv megjelenéséig ne bocsássák nyilvánosságra az Egyetemi Könyvtárban, és az ELTE Digitális Intézményi Tudástárban csak a könyv bibliográfiai adatait tegyék közzé. Ha a könyv a fokozatszerzést követően egy évig nem jelenik meg, hozzájárom, hogy a doktori értekezésem és a tézisek nyilvánosságra kerüljenek az Egyetemi Könyvtárban és az ELTE Digitális Intézményi Tudástárban.

#### 2. A doktori értekezés szerzőjeként kijelentem, hogy

a) az ELTE Digitális Intézményi Tudástárba feltöltendő doktori értekezés és a tézisek saját eredeti, önálló szellemi munkám és legjobb tudomásom szerint nem sértem vele senki szerzői jogait;

b) a doktori értekezés és a tézisek nyomtatott változatai és az elektronikus adathordozón benyújtott tartalmak (szöveg és ábrák) mindenben megegyeznek.

3. A doktori értekezés szerzőjeként hozzájárom a doktori értekezés és a tézisek szövegének plágiumkereső adatbázisba helyezéséhez és plágiumellenőrző vizsgálatok lefuttatásához.

Kelt: Budapest, 2019.09.04

.....  
a doktori értekezés szerzőjének aláírása

\*ELTE SZMSZ SZMR 12. sz. melléklet